

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS

Departamento de Química Orgánica I



TESIS DOCTORAL

Estudio de nuevas transformaciones tipo Nicholas en carbohidratos insaturados. Aplicación a la síntesis orientada a la diversidad

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR

PRESENTADA POR

Fernando Lobo Palacios

Directores

Ana María Gómez López
José Cristóbal López Pérez

Madrid, 2014



CSIC

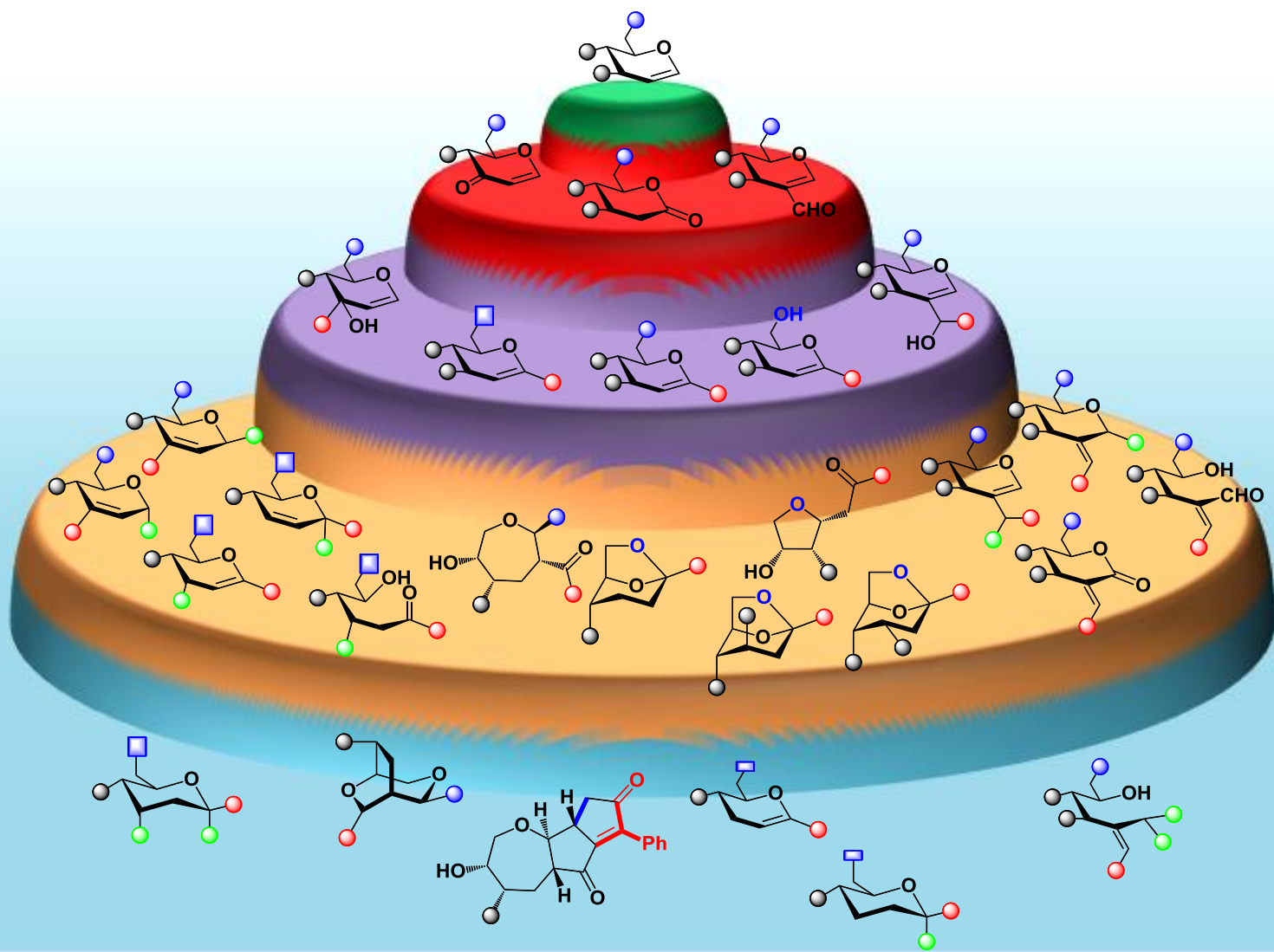
CONSEJO SUPERIOR DE INVESTIGACIONES CIENTÍFICAS

ESTUDIO DE NUEVAS TRANSFORMACIONES TIPO NICHOLAS EN CARBOHIDRATOS INSATURADOS.

APLICACIÓN A LA SÍNTESIS ORIENTADA A LA DIVERSIDAD

FERNANDO LOBO PALACIOS

Tesis Doctoral



UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS

Departamento de Química Orgánica I



**ESTUDIO DE NUEVAS
TRANSFORMACIONES TIPO NICHOLAS
EN CARBOHIDRATOS INSATURADOS.
APLICACIÓN A LA SÍNTESIS
ORIENTADA A LA DIVERSIDAD**

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR
PRESENTADA POR

Fernando Lobo Palacios

Bajo la dirección de los doctores

Ana María Gómez López
Jose Cristóbal López Pérez



CSIC

CONSEJO SUPERIOR DE INVESTIGACIONES CIENTÍFICAS

Madrid, 2013

D. José Cristóbal López Pérez, Profesor de Investigación, y **Dña. Ana María Gómez López**, Investigadora Científica, del Consejo Superior de Investigaciones Científicas,

CERTIFICAN

Que la presente Memoria, titulada: **ESTUDIO DE NUEVAS TRANSFORMACIONES TIPO NICHOLAS EN CARBOHIDRATOS INSATURADOS. APLICACIÓN A LA SÍNTESIS ORIENTADA A LA DIVERSIDAD** se ha realizado bajo su dirección en el Departamento de Química Bioorgánica del Instituto de Química Orgánica General del Consejo Superior de Investigaciones Científicas por el Licenciado en Química **D. Fernando Lobo Palacios**, y autorizan su presentación para ser calificada como Tesis Doctoral.

Madrid, 03 de septiembre de 2013

Fdo. D. J. Cristóbal López

Fdo. D^a Ana M. Gómez

*A mis padres,
cuyo cariño y apoyo ha hecho posible
que haya llegado hasta aquí*

Quiero expresar mi agradecimiento a todas las personas que han hecho posible la elaboración de esta tesis doctoral.

En primer lugar quiero agradecer al Consejo Superior de Investigaciones Científicas, por haberme otorgado una beca JAE de introducción a la investigación en el verano del 2007, y una beca JAE-predocctoral entre el 2008 y el 2012.

Agradezco a mis directores de tesis, el profesor Cristóbal López y la doctora Ana Gómez, toda su ayuda y consejo en la elaboración de esta tesis doctoral, y toda la confianza que han depositado en mí en el transcurso de la misma. Estoy seguro de que todos los conocimientos que he adquirido de ellos me serán muy útiles en mi carrera profesional. Pero sobre todo les agradezco que la mayor parte del tiempo más que unos jefes hayan sido unos amigos para mí.

También agradezco a mis compañeros de laboratorio toda la ayuda que he recibido de ellos durante este tiempo, y todos los buenos ratos que hemos pasado juntos estos años: Clara, Marina, Juan, Silvia, Mayca, María Asenjo y María Frutos. En especial a Silvia, mi compañera del *cobalto-team*, por toda la ayuda que he recibido de ella, especialmente durante mis exilios en Alemania. También hago extensivo este agradecimiento a toda la gente con la que he coincidido durante estos años y ahora están en otros destinos: Aitor, Paloma, Dani, Sandra, Mercedes, Héctor, Sara Cembellín, Alberto, Patricia, Sara Sierra, Albano, Alfonso, Katjia, Paz, Carolina, Pedro, Mayra, Dani Benjumea, Adriano, María III y Faustine. A pesar de los disolventes, es difícil encontrar un ambiente mejor que el que teníamos en el laboratorio. Y por supuesto, también agradezco a todos mis compañeros del IQOG, pasados y presentes, con quienes también he pasado muy buenos momentos.

Agradezco a los técnicos del servicio de Espectrometría de Masas y de Resonancia Magnética Nuclear del CENQUIOR toda su ayuda en la caracterización de los compuestos recogidos en esta tesis doctoral.

Agradezco al profesor A. Kirschning y a su grupo de investigación en la Universidad Leibniz de Hannover por haberme acogido en el verano del 2011. Asimismo le agradezco a la DAAD y a H-Pharma por otorgarme una estancia predocctoral en el 2013.

Agradezco a todos los buenos profesores que he tenido a lo largo de mi carrera académica. Estoy agradecido especialmente a Consuelo Royuela y Emilia Pascual, profesoras del I.E.S. Vela Zanetti, y a la doctora M. Carmen Pardo, de la Universidad Complutense de Madrid, por la huella que han dejado en mí gracias a su forma de dar

clase; huella que hizo que decidiera orientar mi futuro primero a la química y luego a la química orgánica.

Agradezco a mis amigos y a mi familia todo el apoyo y cariño que he recibido y sigo recibiendo de ellos. La mayor parte de este agradecimiento va para mis padres, sin los cuales nada habría sido posible, y mis hermanos, Raúl y Celia. También le doy las gracias a mi tía Magdalena por haberme alojado en su casa durante todos estos años.

Y finalmente, el último agradecimiento va para alguien que no habla castellano, por lo que espero que se me disculpe que lo escriba en alemán: Ich bedanke mich bei meinem Freund Sakico, für alles, was wir zusammen erlebten.

Muchas gracias a todos.

Fernando

ABREVIATURAS Y ACRÓNIMOS

%R	Porcentaje de rendimiento.
¹³C RMN	Resonancia Magnética Nuclear de carbono 13
¹H RMN	Resonancia Magnética Nuclear de hidrógeno 1
Ac	Acetilo
AdE	Adición Electrófila
AL	Ácido de Lewis
All	Alilo
API-ES	Ionización a Presión Atmosférica – Electrospray
Ar	Arilo
Ax	Axial
B⁻	Base
Bn	Bencilo
Bu	Butilo
BOB	4-Butoxibencilo
CAN	Nitrato de cerio y amonio
CCF	Cromatografía en Capa Fina
COSY	Espectroscopía de Correlación
Cy	Ciclohexilo
c	cuadruplete
d	Doblete
DDQ	2,3-dicloro-5,6-diciano-1,4-benzoquinona
DEAD	Azodicarboxilato de dietilo
DMF	Dimetilformamida
DOS	Síntesis Orientada a Diversidad
dppb	1,4-bis(difenilfosfino)butano
epi	Epímero
Eq	Ecuatorial
ESI+	Ionización por electrospray en modo positivo
Et	Etilo
Fmoc	Fluorenilmetiloxycarbonilo
fod	6,6,7,7,8,8,8-heptafluoro-2,2-dimetil-3,5-octanodionato
Gp	Grupo protector
[H]	Reductor
HMBC	Espectroscopía de Correlación de Múltiples Enlaces Heteronuclear
HRMS	Espectrometría de Masas de Alta Resolución
HSQC	Espectroscopía de Correlación de Cuanto-Simple Heteronuclear
IBX	Ácido 2-yodoxibenzoico
IDCP	Perclorato de dicolidina yodonio
iPr	Isopropilo
LC/MS	Cromatografía de Líquidos acoplada a Espectrometría de Masas
m	multiplete
mayor	Isómero mayoritario
Me	Metilo
minor	Isómero minoritario
Ms	Mesilo
Mw	Microondas
Nc	Fenil-[η ⁴ -(hexacarbonil-μ-dicobalto)]-etinilo (apéndice de Nicholas)

NIS	<i>N</i> -yodosuccinimida
NMO	<i>N</i> -Óxido de <i>N</i> -metilmorfolina
NOE	Efecto Overhauser Nuclear
NOESY	Espectroscopía de Efecto Overhauser Nuclear
Nu	Nucleófilo
[O]	Oxidante
PCC	Clorocromato de piridinio
p.f.	Punto de fusión
Ph	Fenilo
Piv	Pivaloilo
PMHS	Polimetilhidrosiloxano
<i>p</i>Ts	<i>para</i> -Toluensulfonilo
pyr	Piridina
q	quintuplete
Q-TOF	Cuadrupolo-Tiempo de vuelo
RMN	Resonancia Magnética Nuclear
s	Singlete
t	Triplete
t.a.	Temperatura Ambiente
TAG	Tri- <i>O</i> -acetil-D-glucal
TBA	Tetrabutilamonio
TBAF	Fluoruro de tetrabutilamonio
TBAI	Yoduro de tetrabutilamonio
TBDPS	<i>tert</i> -butil difenil sililo
TBS	<i>tert</i> -butil dimetil sililo
<i>t</i>Bu	<i>tert</i> -butilo
TfO	Triflato
THF	Tetrahidrofurano
TIPS	Triisopropil sililo
TOS	Síntesis Orientada a Objetivo
T.M. 4 Å	Tamiz Molecular de 4 Å
TMANO	<i>N</i> -Óxido de trimetilamina
TMG	Tetrametilguanidinio
TMS	Trimetilsililo
TPHB	Hidrobromuro de trifenilfosfina

RESUMEN

En esta tesis doctoral se mostrará un estudio sobre un nuevo tipo de sustitución nucleófila basada en las reacciones de Ferrier (I) y de Nicholas. Esta transformación se basa en la formación de un nuevo tipo de catión oxocarbenio, al que se le ha llamado catión de Ferrier-Nicholas, que puede describirse como un catión de Ferrier que recibe una estabilización adicional de un grupo hexacarbonil dicobalto alquinilo. Debido a la alta diversidad de productos obtenidos, se sugiere que esta transformación puede utilizarse para realizar una síntesis orientada a la diversidad.

En el capítulo 1 se realizará una introducción sobre el tema. Se explicará el concepto de Síntesis Orientada a la Diversidad, y se expondrán las dos transformaciones en las que, principalmente, se basa esta tesis. Se explicarán los aspectos generales de la transposición de Ferrier, sus variantes y sus aplicaciones recientes. Por otro lado, se hará una breve presentación de la reacción de Nicholas, mostrando las aplicaciones de los complejos de alquino-cobalto resultantes, y su aplicación en la química de carbohidratos. Finalmente, se enumerarán los objetivos de la tesis doctoral.

En el capítulo 2 se expondrán los resultados obtenidos con un sistema en el que el glicial recibe la estabilización adicional del apéndice de Nicholas a través de la posición C-3. En este sistema se prestará especial atención a la estereoquímica de la reacción, la cual difiere de la encontrada habitualmente en la transposición de Ferrier, y depende del nucleófilo utilizado.

En el capítulo 3 se mostrará el comportamiento de otro sistema en el que el glicial recibe la estabilización adicional a través de su carbono anomérico. Se mostrará que el grupo protector del hidroxilo primario juega un papel muy importante en la estructura del producto final, por lo que se estudiará la reacción sobre distintos compuestos en los que variará el sustituyente en esta posición. Además, para aumentar la diversidad estructural obtenida, se ensayarán otras transformaciones sobre los productos obtenidos que aprovechen la reactividad del complejo de alquino-cobalto. Además se estudiará la variante catalítica de la reacción, en la que el complejo de alquino cobalto será sustituido por catálisis de oro o paladio.

En el capítulo 4 se estudiará la versión *exo* de la reacción de Ferrier-Nicholas, sobre un glicial con un grupo alquini(hidroxil)metilo unido a la posición C-2. Además, se estudiará la alternativa catalítica de la reacción empleando un catalizador de oro, con el que se logrará acceso a mayor diversidad estructural.

ÍNDICE

Agradecimientos	vii
Abreviaturas y acrónimos	ix
Resumen	xi
Índice	xiii
Capítulo 1: Introducción	1
1.1 Síntesis Orientada a la Diversidad	3
1.1.1 Síntesis Orientada a Objetivo (TOS)	3
1.1.2 Química combinatoria y médica	4
1.1.3 Síntesis Orientada a Diversidad (DOS)	4
1.2 La transposición de Ferrier	6
1.3 Reacción de Nicholas	19
1.3.1 Aspectos generales	19
1.3.2 Reacción de Nicholas viníloga	24
1.4 Objetivos	29
Capítulo 2: Transformaciones basadas en 3-C-alquínlglicas	35
2.1 Introducción	37
2.2 Síntesis del material de partida	40
2.3 Reacción con aliltrimetilsilano	42
2.4 Reacciones con compuestos heterocíclicos	45
2.5 Reacciones con alcoholes como nucleófilos	47
2.6 Conclusiones	50
Capítulo 3: Transformaciones basadas en 1-C-alquínlglicas	53
3.1 Introducción	55
3.2 Síntesis de los materiales de partida	60
3.3 Reacción de Nicholas con derivados con grupo de tipo bencilo	61
sobre el hidroxilo de C-6.	
3.3.1. Reacción de Nicholas con el derivado perbencilado	61
3.3.2 Versión catalítica de la reacción	66

3.3.3 Reacción de Nicholas con 6-O-bencil- derivados diferentes sustituídos	70
3.4 Reacción de Nicholas con 6-O-triisopropilsilil derivados	73
3.4.1. Reacción de Ferrier-Nicholas de 6-O-triisopropil derivados	73
3.4.2 Reacción de tres componentes sobre 6-O-triisopropilsilil derivados	77
3.5 Reacciones con el hidroxilo primario desprotegido	81
3.6 Otras transformaciones	85
3.6.1 Reacción de Pauson-Khand	85
3.6.2 Alquilación de Friedel-Crafts intramolecular	89
3.7 Conclusiones	92
Capítulo 4: Transformaciones basadas en 2-C-alquín(hidroxi)metil glicales.	95
4.1 Introducción	97
4.2 Síntesis de los materiales de partida	100
4.3 Reacción de Nicholas	102
4.4 Activación catalítica	104
Capítulo 5: Conclusiones	113
Experimental	119
1 Métodos generales	121
2 Capítulo 2	121
3 Capítulo 3	128
4 Capítulo 4	161
Summary in English	175

Capítulo 1

Introducción

1.1 Síntesis Orientada a la Diversidad.

Uno de los objetivos principales de la química orgánica sintética es la de diseñar procesos que permitan obtener nuevas moléculas de pequeño peso molecular, con potencial para interactuar con las macromoléculas que forman los seres vivos y que sean útiles para estudiar los procesos fisiológicos o que tengan aplicación como fármacos.

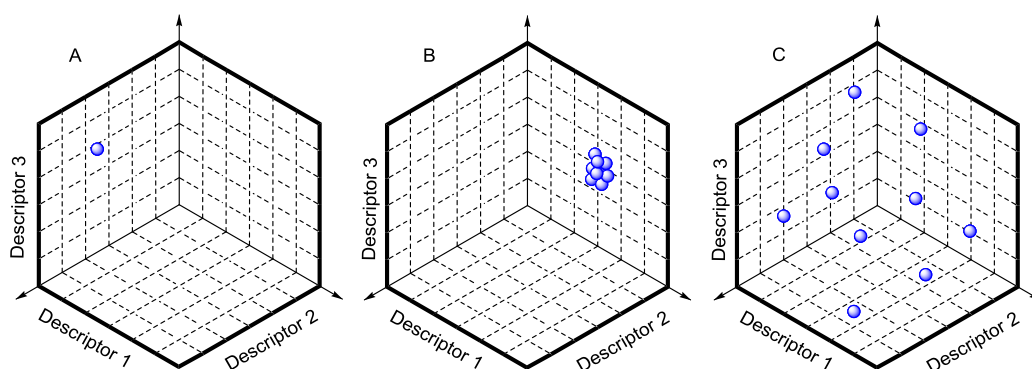


Figura 1.1 TOS (A); química combinatoria y médica (B) y DOS (C) en el espacio químico^{1a}.

El espacio químico es un concepto definido por Schreiber¹ como un espacio multidimensional en el que cada dimensión corresponde a un descriptor químico o biológico que puede ser medido o calculado computacionalmente (Figura 1.1). Dentro de este espacio químico están situadas todas las moléculas orgánicas posibles, incluyendo aquellas que son excelentes para una aplicación determinada. Para acceder a ellas, y de acuerdo con Schreiber, los químicos orgánicos pueden seguir tres estrategias diferentes:

1.1.1 Síntesis Orientada a Objetivo (TOS)

El propósito de la “Target Oriented Synthesis” (TOS), o “Síntesis Orientada a Objetivo” consiste en la obtención de un compuesto determinado cuya actividad ya es conocida, a menudo es un producto natural que tiene una función útil. Dentro del espacio químico, la estrategia TOS únicamente exploraría un punto determinado y ya identificado (Figura 1.1A).

¹ (a) Schreiber, S.L. *Science*, **2000**, 287, 1964-1969; (b) Burke, M.D.; Schreiber, S.L. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, 43, 46-58.

Para planificar esta síntesis de un modo efectivo se sigue el denominado “análisis retrosintético”², desarrollado por Corey en la década de los 70 y por el que recibió el premio Nobel de Química en 1990. Este método consiste en transformar la molécula objetivo en una serie de estructuras precursoras cada vez más sencillas, hasta alcanzar aquellas que sean más fácilmente asequibles. De esta manera, el análisis retrosintético se mueve en la dirección complejo→simple y se planea de forma lineal y/o convergente.

1.1.2 Química combinatoria y médica

En las estrategias “química combinatoria” y “química médica” se busca obtener variaciones de un compuesto (*lead*) que posee una cierta propiedad, con el fin de encontrar otro compuesto (*hit*) de mayor actividad. Este *lead* puede ser un producto natural, un fármaco conocido o una estructura diseñada racionalmente. De esta manera, la química combinatoria o la química médica exploran una región densa del espacio químico en torno a un punto ya conocido (Figura 1.1B). El método principal para realizarla suele ser introducir distintos apéndices a un esqueleto que previamente ha sido funcionalizado ortogonalmente. Además, aplicando las técnicas de síntesis en fase sólida y “*split-pool*”³, es posible obtener quimiotecas de cientos a millones de compuestos en secuencias de 3 a 5 pasos.

1.1.3 Síntesis Orientada a Diversidad (DOS)

Si bien la química combinatoria ha dado lugar al descubrimiento de muchos compuestos biológicamente activos⁴, sólo llega a explorar el espacio cercano a

² (a) Corey, E. J. *Pure. Appl. Chem.* **1967**, *14*, 19-37; (b) Corey, E. J. Wipke, W. T. *Science* **1969**, *166*, 178-192; (c) Corey, E. J. *Rev. Chem. Soc.* **1971**, *25*, 455-482. (d) Corey, E.J.; Cheng, X.-M. *The Logic of Chemical Synthesis*, Wiley, New York, **1981**.

³ La técnica de “split and mix” o “split and pool” consiste en unir el sustrato sobre el que se va a realizar la síntesis combinatoria a unos soportes sólidos. Estos soportes se separan en distintas porciones, y en cada una de ellas se une un apéndice distinto al esqueleto molecular. Después las porciones se juntan y se mezclan, y se vuelven a separar para introducir otro sustituyente sobre cada una de ellas. Este proceso se repite todas las veces que sea necesario, y como resultado se obtiene una colección de productos que virtualmente poseen todas las combinaciones de sustituyentes posibles. Lam, K. S.; Salmon, S. E.; Hersh, E. M.; Hruby, V. J.; Kazmierski, W. M.; Knapp, R. J. *Nature* **1991**, *354*, 82-84.

⁴ (a) Dolle, R.E. *Mol. Diversity*, **1998**, *3*, 199-223; (b) Dolle, R.E. *Mol. Diversity*, **1994**, *4*, 233-256; (c) Dolle, R. E.; Nelson, K. H., Jr. *J. Comb. Chem.* **1999**, *1*, 235-282; (d) Dolle, R. E. *J. Comb. Chem.* **2000**, *2*, 383-433; (e) Dolle, R. E. *J. Comb. Chem.* **2001**, *3*, 477-517; (f) Dolle, R. E. *J. Comb. Chem.* **2002**, *4*, 369-418; (g) Dolle, R. E. *J. Comb. Chem.* **2003**, *5*, 693-753; (h) Dolle, R. E. *J. Comb. Chem.* **2004**, *6*, 623-679; (i) Dolle, R. E. *J. Comb. Chem.* **2005**, *7*, 739-798; (j) Dolle, R.E.; Le Bourdonnec, B.; Morales, G.A.; Moriarty, K.J.; Salvino, J.M. *J. Comb. Chem.* **2006**, *8*, 597-635; (k) Dolle, R.E.; Le Bourdonnec, B.; Goodman, A.J.; Morales, G.A.; Salvino, J.M.; Zhang, W. *J. Comb. Chem.* **2007**, *9*, 855-902; (l) Dolle, R.E.; Le Bourdonnec, B.; Goodman, A.J.; Morales, G.A.; Thomas, C.J.; Zhang, W. *J. Comb. Chem.* **2008**,

productos ya conocidos, dejando vastas regiones del espacio químico sin examinar. Estas áreas podrían poseer zonas mejores o más fértiles para descubrir compuestos que a su vez podrían modular la actividad de las macromoléculas. Así, Schreiber introduce una tercera estrategia a la que denomina Diversity Oriented Synthesis (DOS) o “Síntesis Orientada a Diversidad”¹. Su objetivo es el de diseñar procesos en los que se consigan una distribución amplia de compuestos en el espacio químico con el fin de explorar zonas vacías o poco pobladas (Figura 1.1C). Para ello se necesita una metodología diferente de la que se utiliza para examinar pequeñas regiones determinadas.

Dado que el objetivo de la DOS no es una estructura definida, no es posible aplicar el análisis retrosintético. Sin embargo, aplicando una lógica paralela, se puede realizar un planteamiento en el sentido de la síntesis para diseñar una serie de procesos, en los que cada paso proporciona un mecanismo para crear diversidad y complejidad. A diferencia del análisis retrosintético, el análisis en el sentido de la síntesis es divergente y ramificado, se planea en el sentido simple→complejo y se pretenden obtener estructuras diversas a partir de un producto común. Este planteamiento se puede simplificar centrándose en tres características del producto final: diversidad de esqueleto, diversidad estereoquímica y diversidad de apéndices.

La diversidad de esqueleto tiene como finalidad obtener una colección de productos con diferentes estructuras o esqueletos, lo cual es la forma más lógica de situar la información química en el espacio de manera diversa. Para conseguir este objetivo hay dos tipos de aproximaciones: a) las basadas en reactivos, donde se emplean reactivos diferentes para la transformación de un mismo sustrato, y b) las basadas en sustratos, donde una serie de sustratos relacionados entre sí reaccionan en las mismas condiciones de reacción para generar estructuras diferentes.

En primer lugar, los procesos basados en reactivos consisten en someter a un mismo sustrato a diversas condiciones de reacción con el fin de generar distintas estructuras moleculares (Figura 1.2A). Estos procedimientos son análogos a los procesos de diferenciación celular, en los que una célula madre se expone a distintos factores que provocan su transformación en diferentes células; por ello también se les

10, 753-802; (m) Dolle, R.E.; Le Bourdonnec, B.; Goodman, A.J.; Morales, G.A.; Thomas, C.J.; Zhang, W. *J. Comb. Chem.* **2009**, *11*, 739-790; (n) Dolle, R.E.; Le Bourdonnec, B.; Worm, K.; Morales, G.A.; Thomas, C.J.; Zhang, W. *J. Comb. Chem.* **2010**, *12*, 765-806.

conoce como procesos diferenciadores. A pesar de que son los procesos más inmediatos para conseguir diversidad de esqueleto, es un reto mantener la condición de que los productos obtenidos mantengan la misma reactividad para transformaciones posteriores a la vez que se maximiza la diversidad estructural.

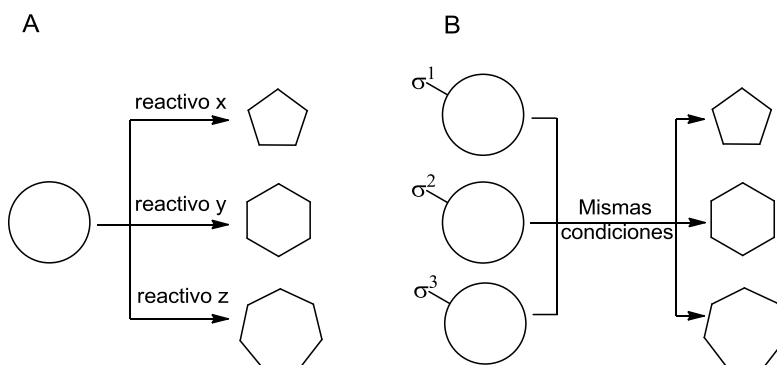


Figura 1.2 Procesos de diversidad esqueletal basados en reactivos (A) y basados en sustratos (B).

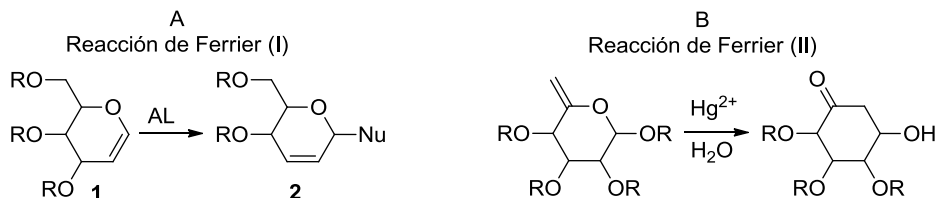
Por otro lado, en los procesos basados en sustratos se obtiene una colección de productos con esqueletos diversos mediante el tratamiento, en condiciones de reacción parecidas, de una colección de compuestos que portan un apéndice σ en el que la estructura del producto final está codificada (Figura 1.2B). Estos procesos son análogos al plegamiento de las proteínas, donde la estructura final de la macromolécula está codificada en su secuencia de aminoácidos y, en el mismo medio, diferentes cadenas se transforman en diferentes estructuras. Por ello a estos procesos se les llama procesos de plegamiento

Una síntesis orientada a diversidad debería poderse llevar a cabo en pocas etapas (lo ideal es entre 3 y 5 pasos), por lo que es necesario desarrollar reacciones que logren rápidamente formar esqueletos moleculares complejos. En esta tesis doctoral se expondrá la utilidad de transformaciones que permiten generar esta diversidad, basadas en las reacciones de Ferrier (I) y Nicholas.

1.2 La transposición de Ferrier

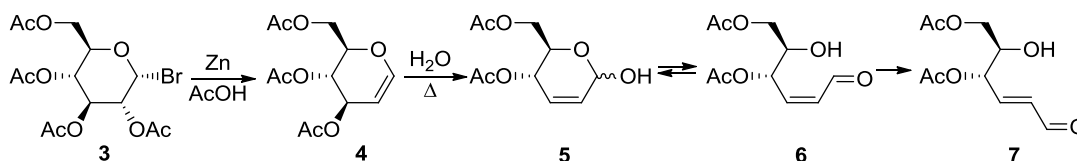
La transformación de glicales o hex-enitales, **1**, en glicósidos 2,3-insaturados, **2** (Nu = OR) fue descrita por Robert J. Ferrier en el año 1962, y desde entonces este

proceso ha recibido en la literatura la denominación de transposición de Ferrier⁵ o “reacción de Ferrier (I)” (a diferencia de la reacción de carbociclación de Ferrier o “reacción de Ferrier (II)” consistente la conversión en un único paso de derivados 5,6-insaturados de piranosa en ciclohexanonas⁶).



Esquema 1.1 Transposición de Ferrier (A) y carbociclación de Ferrier (B)

Sin embargo, y de acuerdo con el propio Ferrier, el primer antecedente de esta reacción se debe a Emil Fischer, quien ya en el año 1914 había descrito un proceso similar, en el que el agua actuaba como nucleófilo. Así, Fischer estudió la reducción del bromuro de tetra-*O*-acetil- α -D-glucopiranosilo (**3**) con zinc y ácido acético, proceso que resultó en la formación del tri-*O*-acetil-D-glucal (TAG), **4**⁷. Además observó que cuando se disuelve TAG en agua y la reacción se somete a alta temperatura, tiene lugar la pérdida del sustituyente acilo en C-3 y la consiguiente formación del aldehído **7**. Se postuló que esta conversión transcurre vía formación del hemiacetal **5** y posterior isomerización del doble enlace. Esta es la razón por la que el TAG (**4**) da un falso positivo en el test de Fuchsin para aldehídos; y lo que llevó a Fischer a otorgar erróneamente el sufijo *al* a los glicales⁸.



Esquema 1.2 Formación e hidrólisis del tri-*O*-acetil-D-glucal **4**.

Posteriormente, y ya en la década de los 60, Ferrier estudió la sustitución nucleófila sobre el glucal acilado **4** con alcoholes y fenoles, empleando BF₃·OEt₂ como

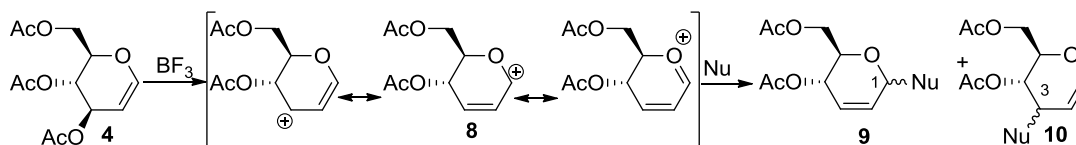
⁵ Reviews recientes: (a) Ferrier, R.J. *Top. Curr. Chem.* **2001**, 215, 153-175; (b) Ferrier, R.J.; Zubkov, O.A. *Org. React.* **2003**, 62, 569-736; (c) Ferrier, R.J.; Hoberg, H.O. *Adv. Carbohydr. Chem. Biochem.* **2003**, 58, 55-119; (d) Liu, Q.; Zhan, G. *Chin. J. Org. Chem.* **2009**, 29, 1890-1898.

⁶ (a) Ferrier, R.J.; *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1979**, 1455-1458; (b) Blattner, T.; Ferrier, R.J. *Carbohydr. Res.* **1986**, 150, 151-162; (c) Ferrier, R.J.; Middleton, S. *Chem. Rev.* **1993**, 93, 2779-2831.

⁷ (a) Fischer, E.; Zach, K. *Sitzber. kgl. preuss. Akad. Wiss.* **1913**, 16, 311-317; (b) Fischer, E. *Chem. Ber.* **1914**, 47, 196-210.

⁸ Fraser-Reid, B.; Radatus, B. *J. Am. Chem. Soc.* **1970**, 92, 5288-5290.

ácido de Lewis. El ácido activa la salida del sustituyente en la posición C-3 con la consiguiente formación del catión oxocarbenio **8**, que *a priori* puede ser atacado en la posición C-1 ó C-3 por nucleófilos para formar los correspondientes derivados alílicos **9** ó **10** respectivamente.



Esquema 1.3 Mecanismo de la transposición de Ferrier.

Ferrier observó que en presencia de alcoholes o fenoles⁹, el nucleófilo se incorporaba exclusivamente sobre la posición anomérica (C-1) para formar el glicósido **9**. La naturaleza del nucleófilo suele determinar la regioquímica de la reacción, ya que los nucleófilos duros tienden a atacar al carbono anomérico (C-1) mientras que los blandos (principalmente los tioles y las aminas) se incorporan en la posición C-3 del glicol¹⁰; si bien existen excepciones a esta generalidad. Por ejemplo, recientemente se ha descrito que en la reacción con tioles catalizada por yodo, el nucleófilo se incorpora en el carbono anomérico del glicol¹¹.

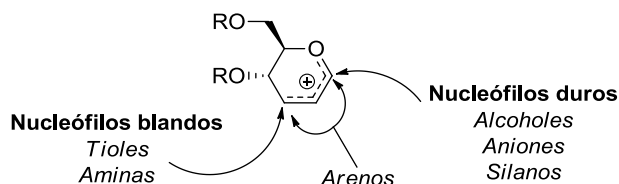


Figura 1.3 Regioquímica de la reacción de Ferrier

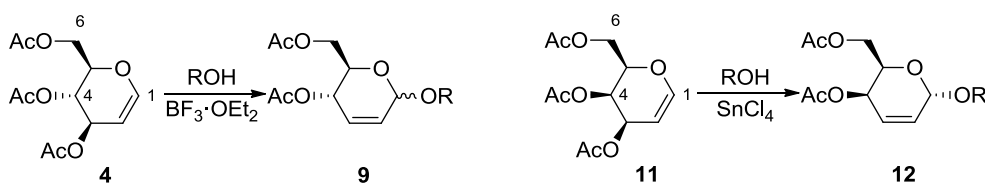
En cuanto a la estereoquímica en el centro anomérico, se observa que la reacción es normalmente muy estereoselectiva. En general, el efecto anomérico¹² favorece la entrada del nucleófilo con orientación pseudo-axial.

⁹ (a) Ferrier, R.J.; Overend, W.G.; Ryan, A.E. *J. Chem. Soc.* **1962**, 3667-3670. (b) Ferrier, R.J. *J. Chem. Soc.* **1964**, 5443-5449. (c) Ciment, D.M.; Ferrier, R.J. *J. Chem. Soc. C* **1966**, 441-445. (d) Ferrier, R.J.; Prasad, N. *J. Chem. Soc. C* **1969**, 570-575 (e) Ferrier, R.J.; Prasad, N. *J. Chem. Soc. C* **1969**, 575-581 (f) Ferrier, R.J.; Prasad, N. *J. Chem. Soc. C* **1969**, 581-586.

¹⁰ Pribe, W.; Zamojski, A. *Tetrahedron*, **1980**, 36, 287-297.

¹¹ Reddy, B.V.S.; Divyavani, C.; Yadav, J.S. *Synthesis* **2010**, 1617-1620.

¹² (a) Juaristi, E.; Cuevas, G. *Tetrahedron* **1992**, 48, 5019-5087. (b) Box, V.G.S. *J. Mol. Struct.* **2000**, 522, 145-164; (c) Curran, D.P.; Suh, Y.-G. *Carbohydr. Res.* **1987**, 171, 161-191.



Esquema 1.4 Reacción de Ferrier en glucal y galactal.

Pronto se comprobó que la reacción de Ferrier es dependiente de la estereoquímica del glicol de partida, y que la transposición sobre derivados de D-galactal, por ejemplo **11** (diferiendo del glucal **4** en la configuración del centro estereogénico en C-4), ocurre con dificultad y bajos rendimientos. Se ha postulado, que esta diferencia de reactividad está motivada porque en el derivado de D-glucal es posible una asistencia anquimerica del sustituyente en la posición C-4, que favorece la salida del grupo acetilo en C-3. Posteriormente, se encontró que el reemplazo de $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ por otro ácido de Lewis más enérgico como el SnCl_4 facilitaba la reacción del derivado de galactal **11** con la consiguiente obtención de los derivados **12**¹³.

En la actualidad, la denominación de transposición de Ferrier no se limita al uso de alcoholes, sino que de forma sistemática se emplean también otros nucleófilos como peróxidos, tioles, aminas, azidas, bases púricas y pirimidínicas, hidruros, arenos ricos en electrones, derivados 1,3-dicarbonílicos, éteres de vinilo, silanos, compuestos organometálicos, fluoruros y/o fosfonatos^{5b}.

En el Esquema 1.5 se muestran algunos ejemplos recientes de nucleófilos empleados en la transposición de Ferrier. Estos incluyen C-nucleófilos como compuestos organocíclicos (generados *in situ* mediante la reacción de haluros con cloruro de cinc¹⁴ o de dialquileinc con ácido trifílico¹⁵), trialquilaluminio¹⁶, derivados de trialquilindio¹⁷, alquilnitrifluoroboratos potásicos activados por trifluoruro de boro¹⁸ e isocianuros, que forman las amidas **15** por el ataque al catión de Ferrier seguido de

¹³ (a) Grynkiewicz, G.; Priebe, W.; Zamojski, A. *Carbohydr. Res.* **1979**, 68, 33-36. (b) Bhaté, P.; Horton, D.; Priebe, W. *Carbohydr. Res.* **1985**, 144, 331-337.

¹⁴ Steinhuebel, D.P.; Fleming, J.J.; Du Bois, J. *Org. Lett.* **2002**, 4, 293-295.

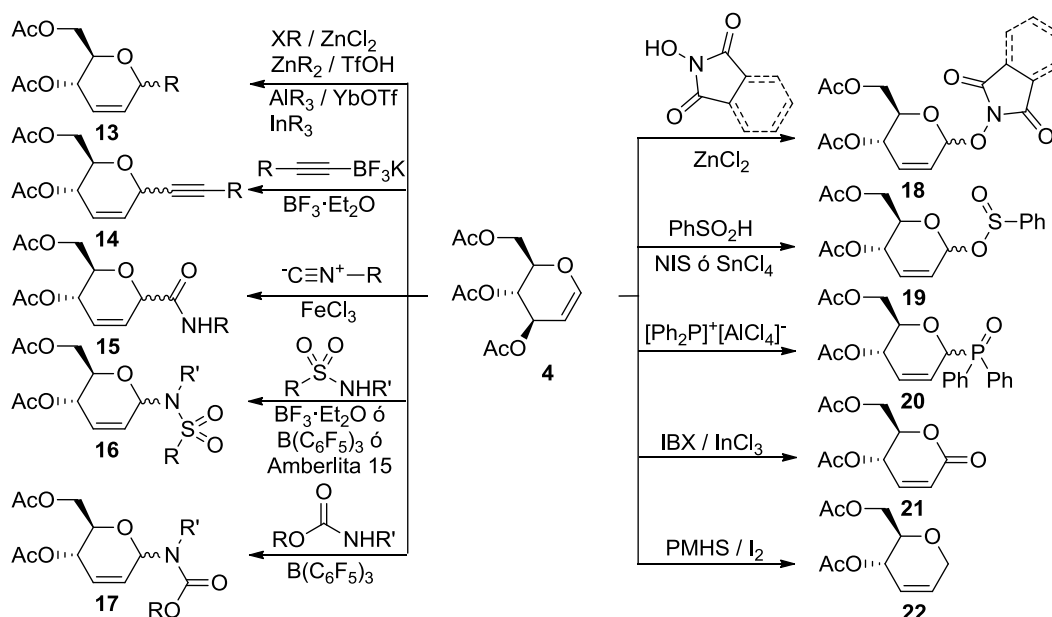
¹⁵ Xue, S.; He, L.; Han, K.Z.; Zheng, X.O.; Guo, Q.X. *Carbohydr. Res.* **2005**, 340, 303-307.

¹⁶ Deelertpaiboon, P.; Reutrakul, V.; Jarussophon, S.; Tuchinda, P.; Kuhakarn, C.; Pohmakotr, M. *Tetrahedron Lett.* **2009**, 50, 6233-6235.

¹⁷ Price, S.; Edwards, S.; Wu, T.; Minehan, T. *Tetrahedron Lett.* **2004**, 45, 5197-5201.

¹⁸ Vieira, A.S.; Fiorante, P.F.; Hough, T.S.L.; Ferreira, F.P. Lüdtke, D.S.; Stefani, H.A. *Org. Lett.* **2008**, 10, 5215-5218.

hidrólisis¹⁹. También incluyen N-nucleófilos como sulfamidas²⁰ y carbamatos^{20a}; O-nucleófilos como *N*-hidroxiimidas²¹ y ácidos sulfónicos²²; y *P*-nucleófilos como la sal $[\text{PPh}_2]^+[\text{AlCl}_4]^-$, formada mediante la reacción del cloruro de difenilfosfonio con tricloruro de aluminio²³. Asimismo, se ha descrito la reacción de Ferrier con oxidantes como el IBX, para originar la lactona **21**²⁴; o con reductores como el polimetilhidrosiloxano (PMHS), para conducir a los alditoles **22**²⁵.



Esquema 1.5 Nuevos nucleófilos para la reacción de Ferrier.

En cuanto a promotores, la reacción de Ferrier normalmente se efectúa mediante catálisis ácida. En los últimos años se han descrito un gran número de promotores ácidos para esta reacción. Así, se han propuesto ácidos de Lewis como triflato de

¹⁹ Yadav, J.S.; Reddy, B.V.S.; Chary, D.N.; Madavi, C.; Kunwar, A.C. *Tetrahedron Lett.* **2009**, 50, 81-84.

²⁰ (a) Chandrasekhar, S.; Reddy, C.R.; and Chandrashekar, G. *Tetrahedron Lett.* **2004**, 45, 6481-6484; (b) Colinas, P.A.; Bravo, R.D. *Carbohydr. Res.* **2007**, 342, 2297-2302; (c) Témpera, C.A.; Colinas, P.A.; Bravo, R.D. *Tetrahedron Lett.* **2010**, 51, 5372-5374.

²¹ Reddy, C.R.; Rao, Y.S.; Kumar, T.P.; Reddy, K.V.; Chandrasekhar, S. *Synthesis* **2008**, 122-126.

²² (a) Wolff, R.R.; Basava, V.; Giuliano, R.M.; Boyko, W.J.; Schauble, J.H. *Can. J. Chem.* **2006**, 84, 667-675; (b) Basava, V.; Flores, B.; Giovine, M.; Licisyn, T.; Walck, K.; Boyko, W.; Giuliano, R. *J. Carb. Chem.* **2008**, 27, 389-400.

²³ Takano, A.; Fukuhara, H.; Ohno, T.; Kutsuma, M.; Fujimoto, T.; Shirai, H.; Iriye, R.; Kakehi, A.; Yamamoto, I. *J. Carbohydr. Chem.* **2003**, 22, 443-457.

²⁴ Yadav, J.S.; Reddy, B.V.S.; Reddy, C.S. *Tetrahedron Lett.* **2004**, 45, 4583-4585.

²⁵ Yadav, J.S.; Reddy, B.V.S.; Premalatha, K.; Swamy, T. *Tetrahedron Lett.* **2005**, 46, 2689-2690.

indio²⁶, triflato de erbio²⁷, triflato de yterbio²⁸, triflato de bismuto²⁹, nitrato de bismuto³⁰, tetrafluoroborato de litio³¹, tricloruro de hierro³², sulfato de hierro³³, percloratos metálicos³⁴, indio metal³⁵, pentacloruro de niobio³⁶, cloruro de cinc³⁷, cloruro de circonio³⁸, complejos de molibdeno³⁹ o tricloruro de oro⁴⁰, entre otros.

Para llevar a cabo la reacción de manera más ecológica también se ha descrito la versión en ausencia de metales (“*metal-free*”). Así se han empleado ácidos orgánicos como el ácido canforsulfónico⁴¹; o ácidos minerales como el ácido fosfórico⁴² o el sistema ácido tiolacético con yodo⁴³ en el que el catalizador efectivo es el ácido yodhídrico generado *in situ* en el medio de reacción. Alternativamente también se pueden utilizar catalizadores heterogéneos reciclables como la montmorillonita K-10⁴⁴,

²⁶ (a) Babu, B.S.; Balasubramanian, K.K. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 1271-1274; (b) Yadav, J.S.; Reddy, B.V.S.; Raman, J.V.; Niranjana, N.; Kumar, K.; Kunwar, A.C. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 2095-2098; (c) Yadav, J.S.; Reddy, B.V.S.; Raju, A.K.; Rao, C.V. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 5437-5440; (d) Saeeng, R.; Sirion, U.; Sahakitpichan, P.; Isobe, M. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 6211-6215; (e) Boga, S.B.; Balasubramanian, K.K. *Arkivoc*, **2004**, (iiiv), 87-102; (f) Mukherjee, D.; Yousuf, S.K.; Taneja, S.C. *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 4944-4948; (g) Nagaraj, P.; Ramesh, N.G. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 3970-3973; (h) Yadav, J.S.; Antony, A.; George, J.; Reddy B.V.S. *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 591-605; (i) Gosh, R.; Cakraborty, A.; Maiti, S. *Arkivoc*, **2004**, (xiv), 1-9

²⁷ (a) Procopio, A.; Dalpozzo, R.; De Nino, A.; Nardi, M.; Russo, B.; Tagarelli, A. *Synthesis* **2006**, 332-338; (b) Procopio, A.; Dalpozzo, R.; De Nino, A.; Nardi, M.; Oliverio, M.; Russo, B.; *Synthesis* **2006**, 2605-2612; (c) Procopio, A.; Dalpozzo, R.; De Nino, A.; Maiuolo, L.; Nardi, M.; Oliverio, M.; Russo, B.; *Carbohydr. Res.* **2007**, *342*, 2125-2131; (d) Dalpozzo, R.; De Nino, A.; Nardi, M.; Procopio, A. *Mini Rev. Org. Chem.* **2009**, *6*, 86-94.

²⁸ Deelertpaiboon, P.; Reutrakul, V. Jarussophon, S.; Tuchinda, P.; Kuhakarn, C.; Pohmakotr, M. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 6233-6235

²⁹ Babu, J.L.; Khare, A.; Vankar, Y.D. *Molecules*, **2005**, *10*, 884-892

³⁰ Bankir, B.K.; Adler, D.; Nguyen, P.; Srivastava, N.; *Heterocycles*, **2003**, *61*, 101-104

³¹ Babu, B.S.; Balasubramanian, K.K. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 5777-5778

³² Díaz Díaz, D.; Miranda, P.O.; Padrón, J.I.; Martín, V.S. *Curr. Org. Chem.* **2006**, *10*, 457-476.

³³ Zhang, G.; Liu, Q.; Shi, L.; Wang, J. *Tetrahedron* **2008**, *64*, 339-344.

³⁴ (a) Kamble, V.T.; Bandgar, B.P.; Khobragade, C.N.; Gacche, R.N.; Kamble, V.A. *Lett. Org. Chem.* **2006**, *3*, 658-663; (b) Khan, A.T.; Parvin, T.; Choudhury, L.H. *Synthesis* **2006**, 2497-2502; (c) Dalpozzo, R.; Bartoli, G.; Sambri, S.; Melchiorre, P. *Chem. Rev.* **2010**, *110*, 3501-3551.

³⁵ (a) Lubin-Germain, N.; Hallonet, A.; Huguenot, F.; Palmier, S.; Uziel, J.; Augé, J. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 3679-3682. (b) Augé, J.; Lubin-Germain, N.; Uziel, J. *Synthesis*, **2007**, 1739-1764.

³⁶ De Oliveira, R.N.; de Melo, A.C.N.; Srivastava, R.M.; Sinou, D. *Heterocycles*, **2006**, *68*, 2607-2613.

³⁷ Bettadaiah, B.K.; Srinivas, P. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 7257-7259.

³⁸ (a) Swamy, N.R.; Srinivasulu, M. Reddy, T.S.; Goud, T.V.; Venkateswarlu, Y. *J. Carbohydr. Res.* **2004**, *23*, 435-441; (b) Zhang, Z.H.; Li, T.S. *Curr. Org. Chem.* **2009**, *13*, 1-30

³⁹ Malkov, A.V.; Farn, B.P.; Hussain, N.; Kočovský, P. *Collect. Czech. Chem. Commun.* **2001**, *66*, 1735-1745.

⁴⁰ Balamuruga, R.; Srinivasa Rao Koppolu, S.R. *Tetrahedron*, **2009**, *65*, 8139-8142.

⁴¹ Gorityala, B.K.; Cai, S.; Ma, J.; Liu X.W. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2009**, *19*, 3093-3095.

⁴² Gorityala, B.K.; Cai, S.; Lorpitthaya, R.; Ma, J.; Pasunooti, K.K.; Liu X.W. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 676-679.

⁴³ Chervin, S.; Abada, P.; Koreeda, M. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 369-372.

⁴⁴ (a) De Freitas Filho, J.R.; Srivastava, R.M.; Soro, Y.; Cottier, L.; Descotes, G. *J. Carb. Chem.* **2001**, *20*, 561-568; (b) Ikeda, K.; Ueno, Y.; Kitani, S.; Nishino, R.; Sato, M. *Synlett*, **2008**, 1027-1030.

la zeolita XY⁴⁵, heteropoliácidos⁴⁶, cloruro de cinc soportado sobre alúmina⁴⁷ o ácidos minerales soportados sobre sílice⁴⁸.

Oxidantes como la DDQ⁴⁹, el nitrato de cerio y amonio⁵⁰ o el tetracianoetileno⁵¹ también han sido utilizados para catalizar la trasposición. Asimismo, la activación térmica del sustrato,⁵² la activación por microondas⁵³, por ultrasonidos⁵⁴ o la síntesis en líquidos iónicos⁵⁵ se han implementado con éxito en la transposición de Ferrier.

La química organometálica ofrece otro método alternativo para la activación de glicales. Este método tiene la peculiaridad de que permite obtener anómeros β, resultando por tanto complementario a la activación por ácidos⁵⁶.

En esta reacción el ataque del paladio sobre el glicial facilita la salida del sustituyente en C-3 y la entrada del metal por la cara opuesta al grupo saliente. El complejo intermedio **23** entonces es atrapado por un nucleófilo antarafacialmente

⁴⁵ (a) Rauter A.; Almeida, T.; Xavier, N.M.; Siopa, F.; Vicente, A.I.; Lucas, S.D.; Marques, J.P.; Ramôa Ribeiro, F.; Guisnet, M.; Ferreira M.J. *J. Mol. Catal. A: Chem.* **2007**, 275, 206-213; (b) Levecque, P.; Gammon, D.W.; Jacobs, P.; De Vos, D.; Sels, B. *Green Chem.*, **2010**, 12, 828-835.

⁴⁶ Rafiee, E.; Tangestaninejad, S.; Habibi, M.H.; Mirkhani V. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2004**, 14, 3611-3614

⁴⁷ (a) Gorityala, B.K.; Lorpitthaya, R.; Bai, Y.; Liu, X.W. *Tetrahedron*, **2009**, 65, 5844-5848; (b) Ding, F.; William, R.; Gorityala, B.K.; Ma, J.; Wang, S.; Liu, X.W. *Tetrahedron Lett.* **2010**, 51, 3146-3148.

⁴⁸ (a) Agarwal, A.; Rani, S.; Vankar Y.D. *J. Org. Chem.* **2004**, 69, 6137-6140; (b) Tiwari, P.; Agnihotri, G.; Misra A.K. *Carbohydr. Res.* **2005**, 340, 749-752; (c) Yadav, J.S. Satyanarayana, M.; Balanarsaiah, E.; and Raghavendra, S. *Tetrahedron Lett.* **2006**, 47, 6095-6098; (d) Rodríguez, O.M.; Colinas, P.A.; Bravo R.D. *Synlett*, **2009**, 1154-1156; (e) Zhou, J.; Zhang, B.; Yang, G.; Chen, X.; Wang, Q.; Wang, Z.; Zhang, J.; Tang, J. *Synlett*, **2010**, 893-896; (f) Zhou, J.F.; Chen, X.; Wang, Q.B.; a, Zhang, B.; Zhang, L.Y. Yusulf, A Wang, Z.F. Zhang, J.B. Tang, J. *Chin. Chem. Lett.* **2010**, 21, 922-926.

⁴⁹ K. Toshima, T. Ishizuka, G. Matsuo, M. Nakata and M. Kinoshita, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1993**, 704-706

⁵⁰ (a) Yadav, J.S.; Reddy, B.V.S.; Pandey, S.K. *New J. Chem.* **2001**, 25, 538-540; (b) Yaya, S.; Sorho, S.; Cottier, L.; Descotes, G. *Bull. Chem. Soc. Ethiop.* **2005**, 19, 233-241.

⁵¹ Bessodes, M.; Masson, C.; de la Figuera, N. *Afinidad* **2004**, LXI, 81-84.

⁵² (a) Hayashi, M.; Kawabata, H.; Inoue, K. *Carbohydr. Res.* **2000**, 325, 68-71; (b) Di Salvo, A.; David, M.; Crousse, B.; Bonnet-Delpon, D. *Adv. Synth. Catal.* **2006**, 348, 118-124; (c) De, K.; Legros, J.; Crousse, B.; Bonnet-Delpon, D. *Tetrahedron*, **2008**, 64, 10497-10500.

⁵³ (a) de Oliveira, R.N.; de Freitas Filho J.R.; Srivastava, R.M. *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, 2141-2143; (b) Shanmugasundaram, B.; Bose, A.K.; Balasubramanian, K.K. *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, 6795-6798; (c) Kumar Das, S.K.; Reddy, K.A.; Abbineni, C.; Roy, J.; Rao, K.V.L.N.; Sachwani, R.H.; Iqbal, J. *Tetrahedron Lett.* **2003**, 44, 4507-4509; (d) Lin, H.C.; Chang, C.C.; Chen, J.Y.; Lin, C.H. *Tetrahedron: Asymmetry*, **2005**, 16, 297-301; (e) Hotha, S.; Tripathi, A. *Tetrahedron Lett.* **2005**, 46, 4555-4558.

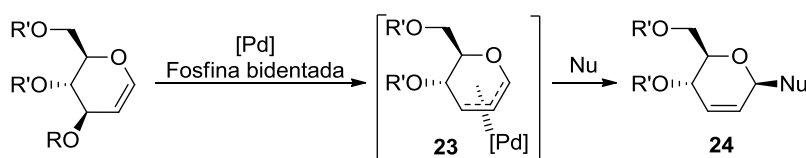
⁵⁴ Giorgi, G.; Ponticelli, F.; Salvini, L.; Trendafilova, A.; Valoti, M.; Pessina, F. *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, 106-115

⁵⁵ (a) Yadav, J.S.; Reddy, B.V.S.; Reddy, J.S.S. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **2002**, 2390-2394; (b) Anjaiah, S.; Chandrasekhar, S.; Grée, R. *J. Mol. Catal. A: Chem.* **2004**, 214, 133-136; (c) Tilve, R.D.; Alexander, M.V.; Khandekar, A.C.; Samant, S.D.; Kanetkar, V.R. *J. Mol. Catal. A: Chem.* **2004**, 223, 237-240; (d) Naik, P.U.; Nara, S.J.; Harjani, J.R.; Salunkhe, M.M. *J. Mol. Catal. A: Chem.* **2005**, 234, 35-43.

⁵⁶ (a) Rajanbabu, T.V. *J. Org. Chem.* **1985**, 50, 3642-3644; (b) Choudhury, A.; Pierce, M.E.; Nguyen, D.; Storace, L.; Confalone, P.N. *Tetrahedron Lett.* **2005**, 46, 8099-8102.

formando el aducto **24**, incorporándose por la misma cara por la que se encontraba inicialmente el sustituyente alílico.

Dado que el doble enlace del glicol es rico en electrones y el paladio es nucleofílico, para que esta reacción tenga lugar se necesitan sustituyentes que retiren carga del anillo, como trifluoroacetatos o *p*-anisilcarboxilatos. Sin embargo, si la transposición se lleva a cabo en presencia de Et₂Zn, es posible emplear el tri-*O*-acetil-D-glucal **4** como sustrato de la reacción⁵⁷. Por otra parte, es necesaria la utilización de un ligando bidentado voluminoso para lograr estereoselectividad total. En caso contrario, se produce la isomerización del complejo **23**, con la consiguiente formación de mezclas en la posición anomérica de los glicósidos alílicos resultantes.



Esquema 1.6 Reacción de sustitución alílica catalizada por paladio sobre glicales.

La adición 1,2 de alcoholes al doble enlace rico en electrones de los glicales, es un proceso que con cierta frecuencia compite con la transposición de Ferrier. Esta reacción, que origina 2-desoxiglicósidos (esquema 1.7) fue descrita por primera vez en 1990 por Mioskowski con fines sintéticos, y empleaba como catalizador ácido el hidrobromuro de trifenilfosfina (TPHB)⁵⁸. Este compuesto es un ácido prótico blando, por lo que ataca al carbono enólico en lugar de al oxígeno en C-3, que es un centro básico más duro. Otros promotores que activan esta reacción son CAN⁵⁹ y CeCl₃⁶⁰, y Balasubramanian ha descrito la adición de fenoles a glicales catalizada por ácido acético en diclorometano a reflujo⁶¹. El hidrobromuro de “poli-difenilfosfano”, formado mediante el ataque del ácido bromhídrico a un polímero que contiene grupos difenilfosfano, es un catalizador heterogéneo equivalente⁶². También está descrita la

⁵⁷ Kim, H.; Men, H.; Lee, C. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 1336-1337

⁵⁸ Bolitt, V.; Mioskowski, C. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 5812-5813.

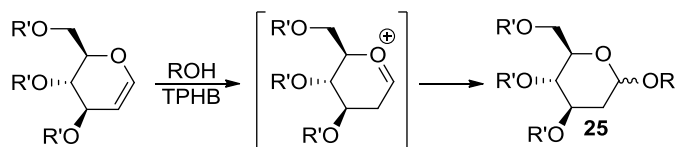
⁵⁹ Pachamuthu K.; Vankar, Y.D.; *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 7511-7513.

⁶⁰ Yadav, J.S.; Reddy, B.V.S.; Reddy, K.B.; Satyanarayana, M. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 7009-7012

⁶¹ Booma, C.; Balasubramanian, K.K. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 5807-5810.

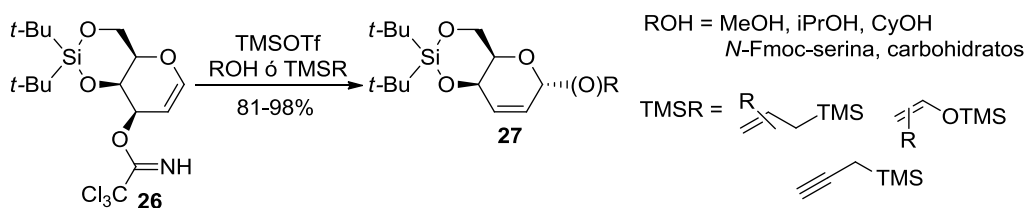
⁶² Jaunzems, J.; Kashin, D.; Schönberger, A.; Kirschning, A. *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 3435-3446.

adición de tioles empleando CAN^{63} y GaCl_3^{64} como catalizadores, y la adición de N-nucleófilos como indoles y purinas activada por TPHB⁶⁵.



Esquema 1.7 Adición de alcoholes a glicales catalizada por TPHB

La naturaleza del grupo saliente, también puede jugar un papel importante en la reacción de Ferrier y en los últimos años se han descrito diversos grupos salientes que facilitan la reacción. Por ejemplo, a pesar de que los derivados del D-galactal no suelen ser buenos sustratos de la reacción, Schmidt y colaboradores demostraron que la introducción de un grupo tricloroacetimidato en C-3 facilita la reacción y, por activación con TMSOTf , se logró la entrada de nucleófilos oxigenados y carbonados con buenos rendimientos (Esquema 1.8)⁶⁶.



Esquema 1.8 Reacción de Ferrier con tricloroacetimidato como grupo saliente.

La incorporación de un grupo mesilato en C-3, por ejemplo **29**, es una estrategia alternativa que permite llevar a cabo la transposición de Ferrier en medio básico⁶⁷. De este modo, el tratamiento de **29**, formado *in situ* a partir de un derivado genérico **28**, en presencia de un alcohol origina una mezcla diastereomérica 1:1 de los dos glicósidos. Esto es posiblemente debido a que es un proceso bajo control cinético, ya que en ausencia de ácido no es posible la isomerización de los glicósidos alílicos obtenidos.

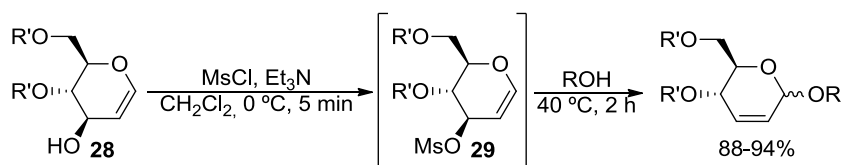
⁶³ Paul, S.; Jayaraman, N. *Carbohydr. Res.* **2004**, 339, 2197-2204

⁶⁴ Yadav, J.S.; B. V. Reddy, B.V.S.; Bhasker, E.V.; Raghavendra, S.; Narsaiah, A.V. *Tetrahedron Lett.* **2007**, 48, 677-680.

⁶⁵ Rauter, A.P.; Almeida, T.; Vicente, A.I.; Ribeiro, V.; Bordado, J.C.; Marques, J.P.; Ramôa Ribeiro, F.; Ferreira, M.J.; Oliveira, C.; Guisnet, M. *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 2429-2439.

⁶⁶ (a) Abdel-Rahman, A.A.H.; Takhi, M.; El Ashry, S.H.; Schmidt, R.R. *J. Carbohydr. Chem.* **2002**, 21, 113-122; (b) Abdel-Rahman, Winterfeld, G.A.; A.A.H.; Takhi, M.; Schmidt, R.R. *Eur. J. Org. Chem.* **2002**, 713-717.

⁶⁷ Watanabe, Y.; Itoh, T.; Sakakibara, T. *Carbohydr. Res.* **2009**, 344, 516-520.



Esquema 1.9 Reacción de Ferrier con mesilato como grupo saliente.

En el grupo de Crotti se ha estudiado otra opción basada en la apertura de epóxidos alílicos⁶⁸. En su aproximación, el ataque intramolecular del grupo hidroxilo (C3-OH) sobre mesilato (C4-OMs) en medio básico en el glucal genérico **30** origina los epóxidos **31**, los cuales en presencia de nucleófilos se abren para formar una serie de productos **32-34**⁶⁹. En estas reacciones, la naturaleza del contraíón del nucleófilo determina la regioquímica de la reacción. En el caso de que éste pueda coordinar con el oxígeno del epóxido (o bien pueda formar enlaces de hidrógeno en el caso de los alcoholes), el nucleófilo ataca al carbono anomérico para formar los productos 1,4-*sin* **32** (vía a). Si por el contrario se utiliza un contraíón no coordinante, el ataque del nucleófilo sobre el epóxido se produce sobre la posición C-3 del glicol, formando los productos 3,4-*anti* **34** (vía c). En el caso especial de la trimetilsililazida, la coordinación con el epóxido es tan intensa que polariza fuertemente el enlace y el nucleófilo ataca a la posición 3 del glicol formando el compuesto 3,4-*sin* **33** (vía b).

Complementariamente, utilizando el sustrato con configuración de gual **30'** se llega a los compuestos **32'-34'**. Esta reacción se ha ensayado también sustituyendo el hidroxilo libre por acilaminas⁷⁰, así como en los iminoazúcares análogos⁷¹. Además, la

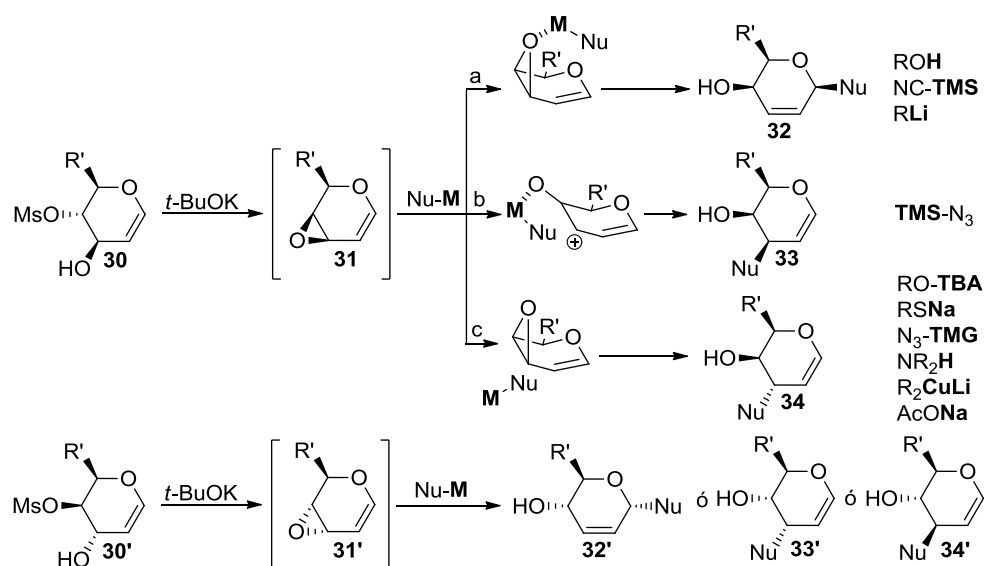
⁶⁸ Review de aperturas estereoselectivas de oxepanos alílicos: Pineschi, M.; Bertolini, F.; Di Bussolo, V.; Crotti, P. *Current Organic Synthesis*, **2009**, 6, 290-324

⁶⁹ (a) Di Bussolo, V.; Caselli, M.; Pineschi, M.; Crotti, P. *Org. Lett.* **2002**, 4, 3695-3698; (b) Di Bussolo, V.; Caselli, M.; Pineschi, M.; Crotti, P. *Org. Lett.* **2003**, 5, 2173-2176; (c) Di Bussolo, V.; Caselli, M.; Romano, R.M.; M.; Pineschi, M.; Crotti, P. *J. Org. Chem.* **2004**, 69, 7383-7386; (d) Di Bussolo, V.; Caselli, M.; Romano, R.M.; M.; Pineschi, M.; Crotti, P. *J. Org. Chem.* **2004**, 69, 8702-8708; (e) Di Bussolo, V.; Favero, L.; Romano, R.M.; M.; Pineschi, M.; Crotti, P. *Tetrahedron* **2008**, 64, 8188-8201; (f) Di Bussolo, V.; Checchia, L.; Romano, M.R.; Favero, L.; Pineschi, M.; Paolo Crotti, P. *Tetrahedron* **2010**, 66, 689-697; (g) Di Bussolo, V.; Fiasella, A.; Frau, I.; Favero, L.; Crotti, P. *Tetrahedron Lett.* **2010**, 51, 4937-4941.

⁷⁰ (a) Di Bussolo, V.; Romano, M.R.; Pineschi, M.; Crotti, P. *Org. Lett.* **2005**, 7, 1299-1302; (b) Di Bussolo, V.; Romano, M.R.; Favero, L.; Pineschi, M.; Crotti, P. *J. Org. Chem.* **2006**, 71, 1696-1699; (c) Di Bussolo, V.; Romano, M.R.; Pineschi, M.; Crotti, P. *Tetrahedron*, **2007**, 63, 2482-2489.

⁷¹ Di Bussolo, V.; Fiasella, A.; Favero, L.; Bertolini, F.; Crotti, P. *Org. Lett.* **2009**, 11, 2675-2678.

utilización secuencial de esta transformación ha sido aplicada a la síntesis de oligosacáridos 2,3-insaturados⁷².



Esquema 1.10 Reacciones de apertura de epóxidos sobre glicales.

Posteriormente, Vankar publicó la apertura de los epóxidos **31** activada por paladio, formando los complejos de alil-paladio correspondientes. Con ello se conseguía disminuir los tiempos de reacción y se aumentaban los rendimientos de la reacción⁷³.

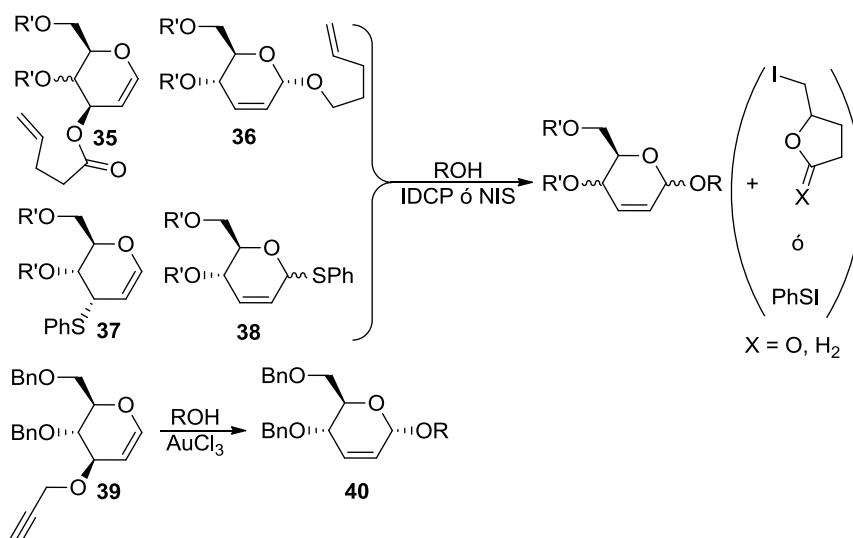
Otras alternativas, para la activación en medio no ácido incluyen la introducción de grupos salientes en C-3 tales como 4-pentenoato (**35**), n-pentenil éteres (**36**) y/o tiofenil éteres (**37** ó **38**). Estos sistemas, en presencia de una fuente de catión yodonio (NIS o IDCP) forman quimioselectivamente el catión oxocarbenio alílico intermedio de la reacción de Ferrier⁷⁴. Análogamente el grupo propargilo en **39** puede ser activado mediante catálisis con oro para obtener, en presencia de distintos O-nucleófilos, los glicósidos correspondientes, **40**⁷⁵.

⁷² Di Bussolo, V.; Checchia, L.; Romano, M.R.; Pineschi, M.; Crotti, P. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 2493-2496.

⁷³ Reddy, Y.S.; Lahiri, R.; Vankar, Y.D. *Eur. J. Org. Chem.* **2012**, 4751-4761.

⁷⁴ López, J.C.; Gómez, A.M.; Valverde, S.; Fraser-Reid, B. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 3851-3858.

⁷⁵ Kashyap, S.; Hotha, S. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 2021-2023.



Esquema 1.11 Activación quimioselectiva en la reacción de Ferrier.

La transposición de Ferrier es una reacción que forma fácilmente enlaces tipo C-C, C-N, C-O, o C-S. Además, la estereoquímica definida de los productos finales junto a la alta reactividad de sus sustituyentes hace que esta reacción sea muy útil en síntesis total para la obtención de productos naturales ópticamente activos. Asimismo, dado que los glicales provienen de carbohidratos que se obtienen de fuentes naturales, estos sustratos constituyen una fuente renovable de carbono. Ejemplos de síntesis totales o parciales recientes que han empleado esta reacción son la de la 3''-*epi*-eritromicina A⁷⁶, la estitoficina C⁷⁷, la pironetina⁷⁸, la blasticidina S⁷⁹, la (-)-laulilamida⁸⁰, la (+)-4,5-deoxineodolabellina⁸¹, la forskolina⁸² y la aspergillida C⁸³.

Otras aplicaciones de los 2,3-enopiranosidos son la resolución de mezclas racémicas de alcoholes quirales⁸⁴, síntesis de aminoazúcares⁸⁵, glicopéptidos⁸⁶ y

⁷⁶ Nakata, M.; Tamai, T.; Miura, Y.; Kinoshita, M. Tatsuta, K. *J. Antibiot.* **1993**, *46*, 813-826.

⁷⁷ Grieco, P.A. Speake, J.D. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 1275-1278.

⁷⁸ Sarabia, F.; García-Castro, M.; Chammas, S. Sánchez-Ruiz, A. *J. Carbohydr. Chem.* **2006**, *25*, 267-280.

⁷⁹ Ichikawa, Y.; Hirata, K.; Ohbayashi, M.; Isobe, M. *Chem. Eur. J.* **2004**, *10*, 3241-3251.

⁸⁰ (a) Ghosh, A.K., Mathivanan, P.; Capiello, J. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 2427-2430, (b) Williams, D.R.; Mi, L.; Mullins, R.J.; Stites, R.E. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 4841-4844.

⁸¹ Williams, D.R.; Heidebrecht, R.W. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 1843-1850.

⁸² Hanna, I.; Wlodyka, P. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 6985-6990.

⁸³ Nagasawa, T.; Kuwahara, S. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 761-764.

⁸⁴ (a) Banik, B.K.; Manhas, M.S.; Bose, A.K. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 4714-4716; (b) Banik, B.K.; Manhas, M.S.; Bose, A.K. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 5077-5080; (c) Banik, B.K.; Zegrocka, O.; Manhas, M.S.; Bose, A.K. *Heterocycles*, **2009**, *78*, 2443-2454; (d) Malic, N.; Moorhoff, C.; Sage, V.; Saylik, D.; Teoh, E.; Scott J.L.; Strauss, C.R. *New J. Chem.* **2010**, *34*, 398-402; (e) Srivastava, R.M.; de

azúcares aminoácidos⁸⁷; obtención de análogos de oligosacáridos⁸⁸ y polisacáridos⁸⁹; dimerizaciones de carbohidratos⁹⁰; glicosidaciones de productos naturales⁹¹ y ligandos quirales en síntesis asimétrica⁹². Además, algunos productos de Ferrier, como los mostrados en la figura 1.4, tienen actividad farmacológica como agentes anticancerígenos debido a sus propiedades antimitóticas⁹³.

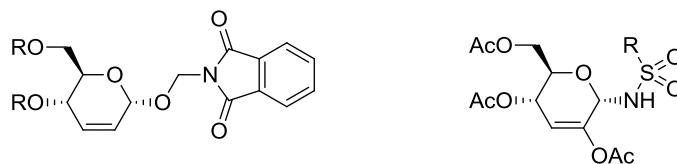


Figura 1.4 Productos de Ferrier con actividad farmacológica

Freitas Filho, J.R.; da Silva, M.J.; de Melo Souto, S.C.; Carpenter, G.B.; Faustino, W.M. *Tetrahedron*, **2004**, 60, 10761-10769.

⁸⁵ (a) Bhat, B.A.; Shafi, S.; Purnima, B.; Banday, A.H.; Kumar, H.M.S. *Tetrahedron Lett.* **2007**, 48, 1041-1043; (b) de Oliveira, R.N.; Cottier, L.; Sinou, D.; Srivastava, R.M. *Tetrahedron*, **2005**, 61, 8271-8281.

⁸⁶ (a) Joly, J.P.; Roze, F.; Banas, S.; Quilès, F. *Tetrahedron Lett.* **2010**, 51, 3236-3241;

⁸⁷ (a) Overkleeft, H.S.; Verhelst, S.H.L.; Pieterman, E.; Meeuwenoord, N.J.; Overhand, M.; Cohen, L.H.; van der Marel G.A.; van Boom, J.H. *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40, 4103-4106; (b) Kriek, N.M.A.J.; van der Hout, E.; Kelly, P.; van Meijgaarden, K.E.; Geluk, A.; Ottenhoff, T.H.M.; van der Marel, G.A.; Overhand, M.; van Boom, J.H.; Valentijn, A.R.P.M.; Overkleeft, H.S. *Eur. J. Org. Chem.*, **2003**, 2418-2427; (c) Montero, A.; Mann, E.; Herradón, B. *Tetrahedron Lett.* **2005**, 46, 401-405; (d) Montero, A.; Mann, E.; Herradón, B.; *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 3063-3073.

⁸⁸ (a) de Raadt, A.; Stütz, A.E. *Carbohydr. Res.* **1991**, 220, 101-115; (b) Krohn, K.; Flörke, U.; Gehle, D. *J. Carbohydr. Chem.* **2002**; (c) Gemmell, N.; Meo, P.; Osborn, H.M.I. *Org. Lett.* **2003**, 5, 1649-1652; (d) Donnard, M.; Tschamber, T.; Desrat, S.; Hinsinger, K.; Eustache, J. *Tetrahedron Lett.* **2008**, 49, 1192-1195; (e) Donnard, M.; Tschamber, T.; Le Nouën, D.; Desrat, S.; Hinsinger, K.; Eustache, J. *Tetrahedron* **2011**, 67, 339-357; (f) Donnard, M.; Tschamber, T.; Eustache, J.; *Tetrahedron Lett.* **2008**, 49, 7325-7327; (g) Ellis, D.; Norman, S.E.; Osborn, H.M.I. *Tetrahedron*, **2008**, 64, 2832-2854

⁸⁹ Kéki, S.; Batta, G.; Bereczki, I.; Fejes, Z.; Nagy, L.; Zajác, A.; Kandra, L.; Kiricsi, I.; Deák, G. Zsuga, M. Herczegh, P. *Carbohydr. Polym.* **2006**, 63, 136-140.

⁹⁰ (a) de Oliveira, R.N.; Sinou, D.; Srivastava, R.M. *J. Carbohydr. Chem.* **2006**, 25, 407-425; (b) Mendonça, F.J.B.; dos Anjos, J.V.; Sinou, D.; de Melo, S.J.; Srivastava, R.M. *Synthesis* **2007**, 1890-1897; (c) Wieczorek, E.; Thiem, J. *Carbohydr. Res.* **2008**, 307, 263-270; (d) Belghiti, T.; Joly, J.P.; Didierjean, C.; Dahaoui, S.; Chapleur, Y. *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, 1441-1443; (e) Belghiti, T.; Joly, J.P.; Alem, H.; Chapleur, Y. *C. R. Chim.* **2003**, 6, 553-564; (f) Bozell, J.L.; Tice, N.T.; Sanyal, N.; Thomson, D.; Kim, J.M.; Vidal, S. *J. Org. Chem.* **2008**, 73, 8763-8771.

⁹¹ (a) Polkowski, K.; Popiołkiewicz, J.; Krzeczynski, P.; Ramza, J.; Pucko, W.; Zegrocka-Stendel, O.; Boryski, J.; Skierski, J.S.; Mazurek, A.P.; Gryniewicz, G. *Cancer Lett.* **2004**, 203, 59-69; (b) Rusin, A.; Gogler, A.; Głowala-Kosińska, M.; Bochenek, D.; Gruca, A.; Gryniewicz, G.; Zawisza, J.; Szeja, W.; Krawczyk, Z. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2009**, 19, 4939-4943; (c) Dixon, J.T.; van Heerden, F.R.; Holzapfel, C.W. *Tetrahedron: Asymmetry*, **2005**, 16, 393-401.

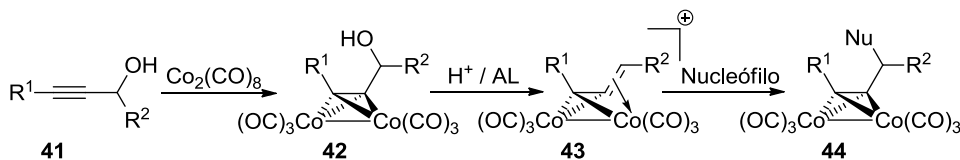
⁹² Grugel, H.; Minuth, T.; Boysen, M.M.K. *Synthesis*, **2010**, 3248-3258.

⁹³ (a) Meng, X.B.; Han, D.; Zhang, S.N.; Guo, W.; Cui, J.R.; Li, Z.J. *Carbohydr. Res.* **2007**, 342, 1169-1174; (b) Crespo, R.; de Bravo, M.G.; Colinas, P.A.; Bravo, R.D. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2010**, 20, 6469-6471.

1.3 Reacción de Nicholas

1.3.1 Aspectos generales

La reacción de Nicholas⁹⁴ se basa en la estabilización de cationes propargílicos mediante la formación de complejos entre el alquino y octacarbonil dicobalto, tipo **42**. El carbocatión **43** se genera mediante el tratamiento del complejo alquino-cobalto con un ácido prótico o de Lewis, y la carga está deslocalizada entre la posición α del alquino, el metal y los ligandos carbonílicos. Este catión posteriormente puede ser atrapado con facilidad por un nucleófilo para formar un alquino sustituido sobre la posición α tipo **44**.



Esquema 1.12 Reacción de Nicholas.

Una vez concluida la reacción de Nicholas, el cobalto puede descomplejarse por diversos métodos para recuperar el alquino mediante la utilización de oxidantes como $\text{Fe}(\text{NO})_3$ ⁹⁵, CAN ⁹⁶, I_2 ⁹⁷, Me_3NO ⁹⁸ o NMO ⁹⁹ y bases como fosfinas¹⁰⁰, aminas¹⁰¹ o TBAF ¹⁰².

También es posible llevar a cabo la desprotección reductiva de los complejos cobalto alquino, en cuyo caso se generan los alquenos **46** correspondientes. Reactivos

⁹⁴ Reviews: (a) Nicholas, K.M. *Acc. Chem. Res.* **1987**, 20, 207-214; (b) Teobald, B.J. *Tetrahedron*, **2002**, 58, 4133-4170; (c) Omae, I. *Appl. Organometal. Chem.* **2007**, 21, 318-344; (d) Díaz, D.D.; Juan M. Betancort, J.M.; Víctor S. Martín, V.S. *Synlett*, **2007**, 343-359.

⁹⁵ Roush, W.R.; Park, J. C. *J. Org. Chem.* **1990**, 55, 1143-1144.

⁹⁶ (a) Melikyan, G.G.; Spencer, R.; Abedi, E. *J. Org. Chem.* **2009**, 74, 8541-8546; (b) Kusama, H.; Ishida, K.; Funami, H.; Iwasawa, N. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, 47, 4903-4905; (c) Olier, C.; Gastaldi, S.; Bertrand, M.P.; Azzi, N.; Gil, G. *J. Org. Chem.* **2008**, 73, 8469-8473.

⁹⁷ Magnus, P.; Davies, M. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1991**, 1522-1524.

⁹⁸ Tanaka, Y.; Koike, T.; Akita, M. *Eur. J. Inorg. Chem.* **2010**, 3571-3576.

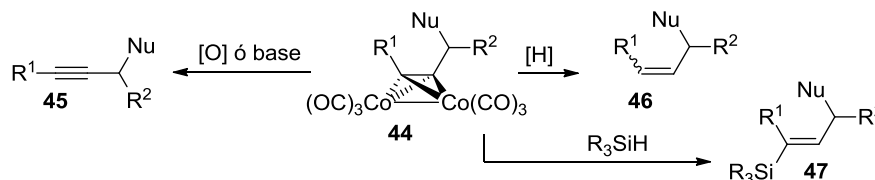
⁹⁹ Krafft, M. E.; Cheung, Y. Y.; Wright, C.; Cali, R. *J. Org. Chem.* **1996**, 61, 3912-3915.

¹⁰⁰ Cobb, M.A.; Hungate, B.; Poe, A. *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* **1996**, 2226-2229.

¹⁰¹ Sugihara, T.; Ban, H.; Yamaguchi, M. *J. Organomet. Chem.* **1998**, 554, 163-166.

¹⁰² (a) Jones, G.B.; Wright, J.M.; Rush, T.M.; Plourde, G.W. II; Kelton, T.F.; Mathews, J.E.; Huber, R.S.; Davidson, J.P. *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 9379-9381; (b) Jones, G.B.; Wright, J.M.; Hynd, G.; Wyatt, J.K.; Warner, P.M.; Huber, R.S.; Li, A.; Kilgore, M.W.; Sticca, R.P.; Pollenz, R.S. *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 5727-5732.

para llevar a cabo esta desprotección son litio en amoníaco líquido¹⁰³, hidruro de tributilestaño¹⁰⁴ e hidrógeno y rodio (Rh/C o catalizador de Wilkinson)¹⁰⁵. Por su parte, el tratamiento con trietilsilano o trifenilsilano facilita la formación de los vinilsilanos **47**¹⁰⁴.



Esquema 1.13 Desprotección de los complejos.

Mediante difracción de rayos X se ha observado que la estructura de los complejos alquino-cobalto es la que se muestra en la Figura 1.5A¹⁰⁶, en la que los átomos de cobalto se colocan perpendiculares a los de carbono, formando un tetraedro distorsionado. Los átomos de cobalto quedan así hexacoordinados con una geometría octaédrica distorsionada; y los átomos de carbono pierden su carácter *sp* y adquieren una geometría próxima a la de un carbono tipo *sp*².

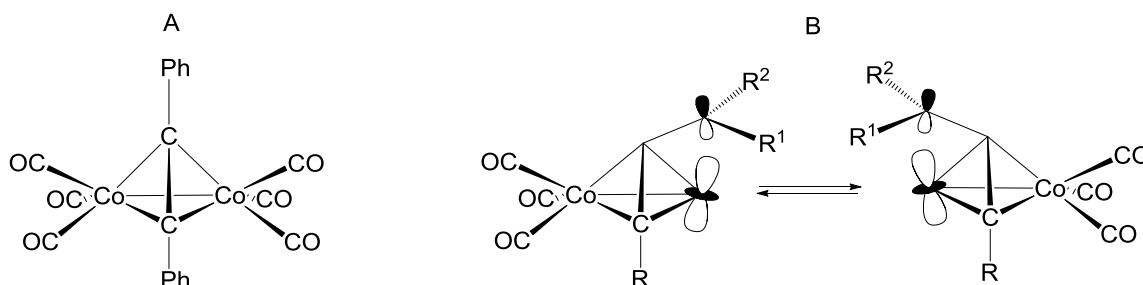


Figura 1.5 Estructura del complejo de alquino-cobalto y del catión de Nicholas.

Por su parte, mediante cálculo computacional, se ha determinado que la estructura del catión es la que se representa en la Figura 1.5B, que permite estabilizar la carga mediante el solapamiento del orbital vacío *p_z* del carbono con el orbital *d_z²* lleno

¹⁰³ (a) Nakamura, T.; Matsui, T.; Tanino, K.; Kuwajima, I.; *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 3032–3033; (b) Tanino, K.; Onuki, K.; Asano, K.; Miyashita, M.; Nakamura, T.; Takahashi, Y.; Kuwajima, I.; *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 1498–1500.

¹⁰⁴ Hosokawa, S.; Isobe, M. *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 2609–2612.

¹⁰⁵ Isobe, M.; Yenjai, C.; Tanaka, S. *Synlett* **1994**, 916–918.

¹⁰⁶ Sly, W.G. *J. Am. Chem. Soc.* **1959**, 81, 18–20.

del cobalto¹⁰⁷. Esta estructura forma dos formas isoméricas, que han podido ser observadas por ¹³C RMN¹⁰⁸.

Estos compuestos de coordinación que contienen en su estructura complejos alquino-cobalto han sido evaluados en aplicaciones biológicas y han resultado poseer interesantes propiedades antitumorales, aumentando así el interés en este tipo de compuestos.

Por ejemplo, el acetilsalicilato **48** es un agente antitumoral que es activo frente al melanoma y el cáncer de pulmón¹⁰⁹. Además, se ha demostrado que su actividad frente a dos líneas de cáncer de mama es superior a la del cisplatino¹¹⁰. La fructopiranososa **49**, por su parte, también es activa frente al cáncer de mama, aunque su actividad es inferior a la de **48**¹¹¹. El nucleósido **50** también es activo frente a este tipo de cáncer¹¹².

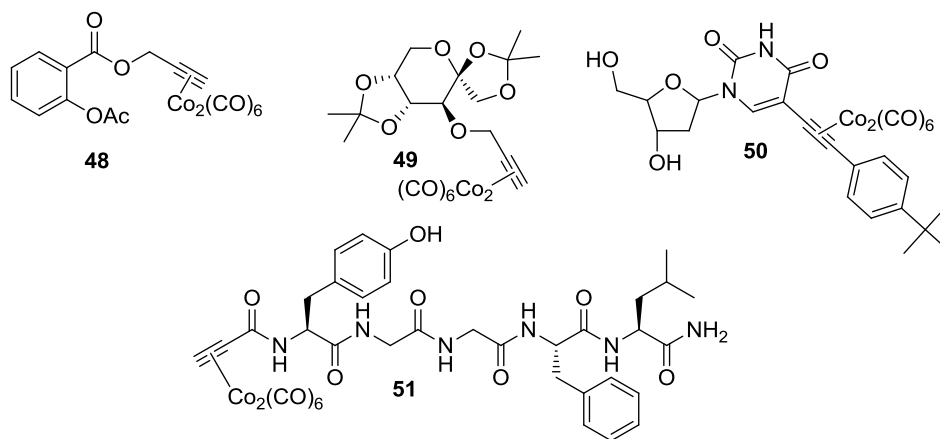


Figura 1.6 Complejos de alquino-cobalto con actividad farmacológica.

Por su parte, el polipéptido **51**, derivado de la encefalina, es activo contra el carcinoma epitelial del cuello del útero y el hepatocarcinoma; aunque con una actividad ligeramente menor que la vinblastina¹¹³. La actividad de estos compuestos se comparó con la de los alquinos sin complejar y con la del octacarbonil dicobalto; y en todos los casos los complejos eran más activos que los alquinos libres.

¹⁰⁷ (a) Schilling, B.E.R.; Hoffmann, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, *100*, 6274; (b) Hoffman, D.M.; Hofmann, R.; Fisel, C.R. *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 3858-3875.

¹⁰⁸ Schreiber, S.L.; Klimas, M.T.; Sammakia, T. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 5749-5759.

¹⁰⁹ Schmidt, K.; Jung, M.; Keilitz, R.; Schnurr, B.; Gust, R. *Inorg. Chim. Acta*, **2000**, *306*, 6-16.

¹¹⁰ Jung, M.; Kerr, D.E.; Senter, P.D. *Arch. Pharm. Pharm. Med. Chem.* **1997**, *330*, 173-176.

¹¹¹ Ott I.; Koch, T.; Shorafa, H.; Bai, Z.; Poeckel, D.; Steinhilber, D.; Gust, R. *Org. Biomol. Chem.* **2005**, *3*, 2282-2286.

¹¹² Sergeant, C.D.; Ott, I.; Sniady, A.; Meneni, S.; Gust, R.; Rheingold, A.L. Dembinski, R. *Org. Biomol. Chem.* **2008**, *6*, 73-80.

¹¹³ Neukamm, M.A.; Pinto, A.; Metzler-Nolte, N. *Chem. Commun.* **2008**, 232-234.

En cuanto a la reacción de Nicholas, Mayr y colaboradores han estudiado la cinética de la reacción de complejos de cationes propargílicos con diversos nucleófilos¹¹⁴. En la Figura 1.7 se comparan la electrofilia de algunos electrófilos con la nucleofilia de algunos nucleófilos. La constante cinética para un acoplamiento entre un electrófilo y un nucleófilo viene dada por la ecuación $\log k (20\text{ }^{\circ}\text{C}) = s(N+E)$. En esta ecuación, E y N son, respectivamente, parámetros específicos para cada electrófilo y nucleófilo; y s una constante específica para cada nucleófilo y que es próxima a 1. Para que un acoplamiento pueda tener lugar, el electrófilo debe estar situado por encima del nucleófilo en esta representación, ya que de lo contrario la constante cinética sería inferior a $10^{-5}\text{ L mol}^{-1}\text{ s}^{-1}$, y la reacción sería demasiado lenta para ser viable.

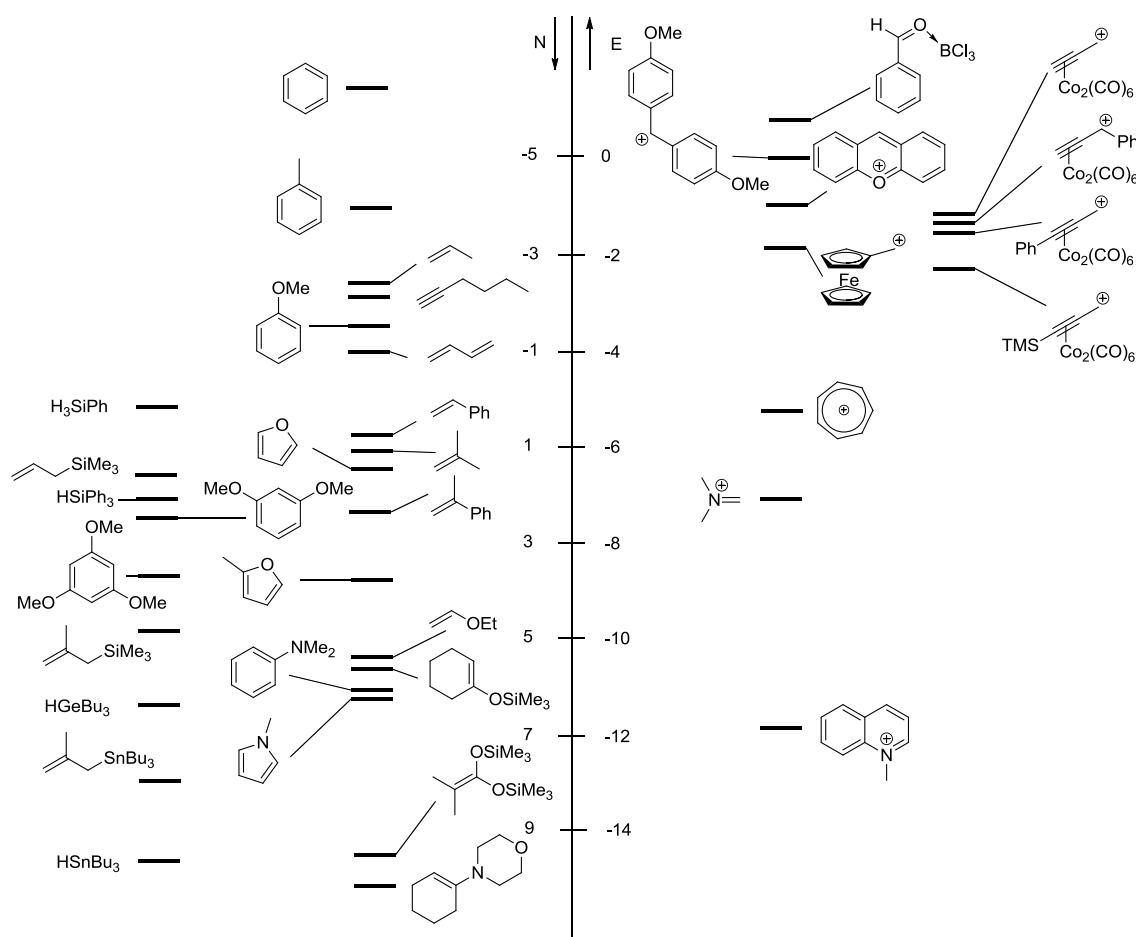
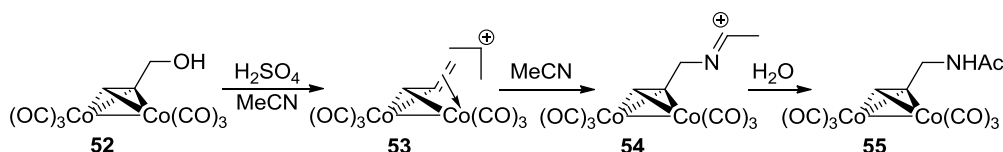


Figura 1.7 Comparación de las reactividades de los cationes propargílicos coordinados con cobalto con otros electrófilos, y análisis de su potencial sintético¹¹⁴.

De acuerdo con ello, los complejos de cationes propargílicos son aproximadamente tan electrófilos como los cationes xantilo o ferrocenilmetilo, y por

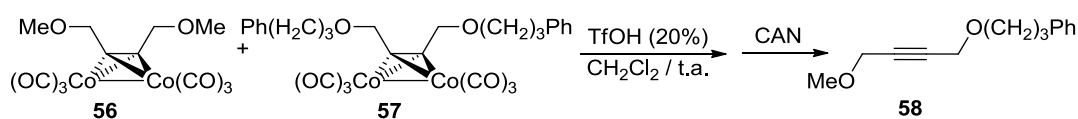
¹¹⁴ Kuhn, O.; Rau, D.; Mayr, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 900-907.

tanto capaces de reaccionar con alilsilanos, alilestaños, anillos aromáticos ricos en electrones, olefinas y acetales de cetena. También pueden reaccionar con donadores de hidruro tales como HSnBu_3 o silanos. Los nitrilos también pueden utilizarse como nucleófilos en la reacción de Nicholas, realizando así condensaciones tipo Ritter. Por ejemplo, el tratamiento del complejo **52** con ácido sulfúrico en acetonitrilo forma la amida **55** por ataque del acetonitrilo al catión y posterior hidrólisis¹¹⁵.



Esquema 1.14 Reacción de Ritter-Nicholas

Por otra parte, es importante destacar que cuando se emplean nucleófilos oxigenados, la reacción de Nicholas es un proceso reversible. Para demostrarlo, Kihara y colaboradores¹¹⁶ trataron una mezcla equimolecular de los complejos alquino-cobalto simétricos **56** y **57** con ácido trifílico y observaron que, tras liberar el alquino con CAN, se podía aislar el “producto asimétrico” **58**. Además, si se dejaba transcurrir el suficiente tiempo (24 h), el rendimiento de **58** llegaba al 42% (sobre un 50% teórico en el equilibrio), demostrándose por tanto que la reacción de Nicholas es reversible.



Esquema 1.15 Reversibilidad de la reacción de Ferrier.

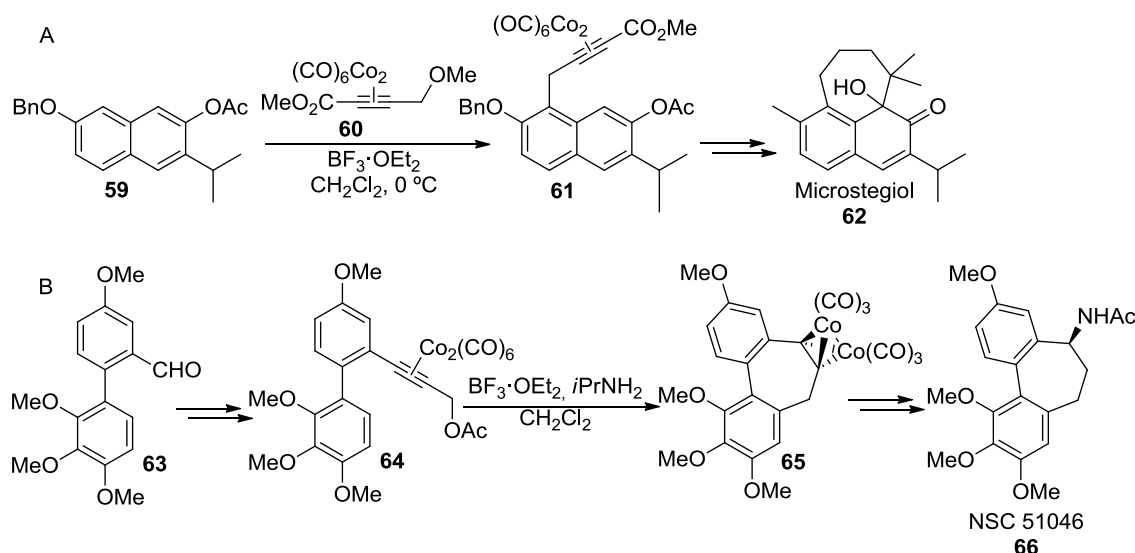
La reacción de Nicholas se ha aplicado con éxito en la síntesis de numerosos productos naturales y de moléculas de interés biológico. A modo de ejemplo, en el Esquema 1.16 se muestran dos contribuciones recientes del grupo de Green. Así, la obtención del Microstegiol **62**, un abietano con propiedades antileucémicas,¹¹⁷ implicó una reacción de Nicholas intermolecular entre el naftaleno **59** y el catión propargilo-

¹¹⁵ Top, S.; Jaouen, G. *J. Org. Chem.* **1981**, 46, 78-82.

¹¹⁶ Kihara, N.; Kidoba, K. *Org. Lett.* **2009**, 11, 1313-1316.

¹¹⁷ Taj, R.A.; Green, J.R. *J. Org. Chem.* **2010**, 75, 8258-8270.

$\text{Co}_2(\text{CO})_6$ **60** (Esquema 1.16a). En la síntesis del NSC 51046 **66**, derivado de la (-)-allolcolchicina con propiedades antimitóticas (Esquema 1.16B), la estrategia se basó en la formación del sistema de dibenzocycloheptino- $\text{Co}_2(\text{CO})_6$ **65** mediante una reacción intramolecular entre el catión de Nicholas y el sistema aromático rico en electrones presentes en **64**.¹¹⁸



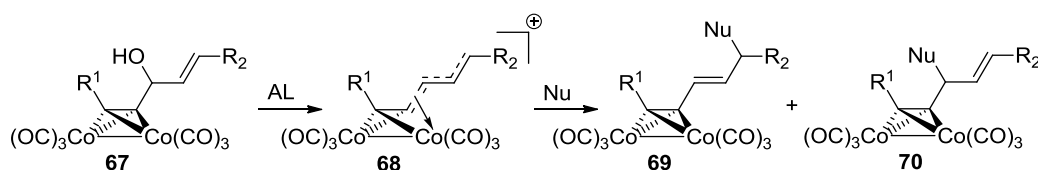
Esquema 1.16 Síntesis totales que emplean la reacción de Nicholas.

1.3.2 Reacción de Nicholas viníloga

Como ya se ha comentado, está bien establecido que la reacción de Nicholas de alcoholes propargílicos permite la introducción de sustituyentes en la posición propargílica con total regioselectividad, y sin que se detecten los correspondientes derivados alénicos.

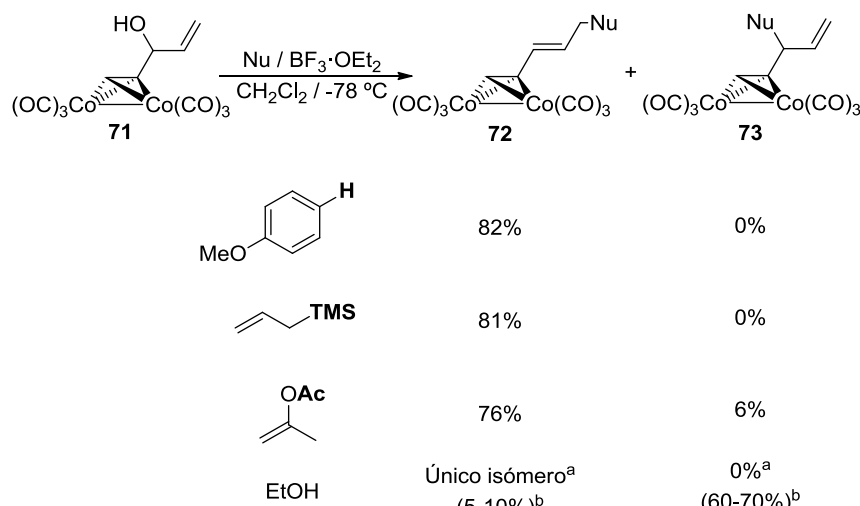
Menos generalizada es la variación viníloga de la reacción de Nicholas en la que se emplean sustratos del tipo alcohol alílico/propargílico. En estos sistemas podría existir una transmisión de los efectos electrónicos a través de la conjugación y de ahí que puedan surgir cuestiones adicionales de regioselectividad.

¹¹⁸ Djurdjevic, S.; Yang, F.; Green, J.R. *J. Org. Chem.* **2010**, 75, 8241-8251.



Esquema 1.17 Reacción alílica de Nicholas

El primer precedente del uso de un sistema 1-[(alquilinil)-dicobalto hexacarbonil]alilo se debe al propio Nicholas¹¹⁹ que observó la preferencia de diferentes nucleófilos a incorporarse sobre la posición más alejada del triple enlace, formándose predominantemente *E*-1,3-eninos.



Esquema 1.18 Estudio de la regioselectividad de la reacción alílica de Nicholas. ^a Activado por BF₃·OEt₂; ^b Activado por HBF₄·OMe₂.

Esta tendencia fue corroborada por otros autores¹²⁰ para sistemas relacionados, y este comportamiento suele atribuirse al volumen estérico del fragmento de Co₂(CO)₆¹¹⁹.

Green y colaboradores estudiaron en detalle la reacción de sistemas vinílogos de Nicholas en complejos de cicloheptino¹²¹. Estos sistemas también mostraron una cierta preferencia por la entrada del nucleófilo en la posición más alejada de la función de alquilinil-cobalto. Sin embargo, cinéticamente, la regioselectividad de la reacción depende del nucleófilo empleado, de tal forma que las especies menos reactivas (de

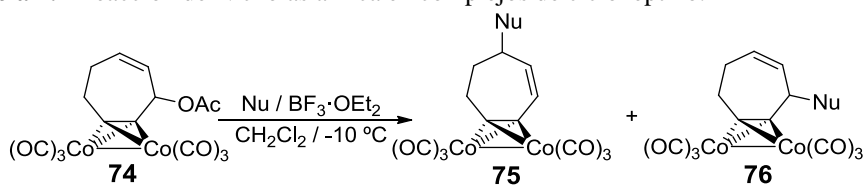
¹¹⁹ S. Padmanabhan, K. M. Nicholas. *Tetrahedron Lett.* **1982**, 23, 2555-2558.

¹²⁰ (a) Shibuya, S.; Isobe, M. *Tetrahedron*, **1998**, 54, 6677-6698; (b) Álvaro, E.; de la Torre, M.C.; Sierra, M.A. *Org. Lett.* **2003**, 5, 2381-2384; (c) Álvaro, E.; de la Torre, M.C.; Sierra, M.A. *Chem. Eur. J.* **2006**, 12, 6403-6411; (d) Kolodziej, I.; Green, J.R. *Synlett*, **2011**, 2397-2401.

¹²¹ DiMartino, J.; Green, J.R. *Tetrahedron* **2006**, 62, 1402-1409.

acuerdo con los valores de nucleofilia de Mayr¹¹⁴⁾ son más selectivas hacia la posición más alejada del triple enlace. Por el contrario, los nucleófilos más reactivos originan relaciones próximas a 1:1 entre ambas regioquímicas. En este sistema y al emplear nucleófilos que se adicionan reversiblemente, como alcoholes o ácido acético, la preferencia por la posición remota fue total, por lo que los autores sugieren que existe una estabilización conjugativa en la unidad de enino- $\text{Co}_2(\text{CO})_6$.

Tabla 1.1 Reacción de Nicholas alílica en complejos de cicloheptino.



Nucleófilo	N ¹¹⁴	%R (75 + 76)	75 / 76
H ₂ C=C(OTMS)-Ph	6.22	74%	44:56
All-SnBu ₃	5.46	74%	50:50
Et ₃ SiH	3.64	54%	72:28
Alil-SiMe ₃	1.79	83%	84:16
Furano	1.36	62%	>96:4
MeCO ₂ H ^a	~ 4.1	97%	>96:4
MeOH ^a	7.54	87%	>96:4

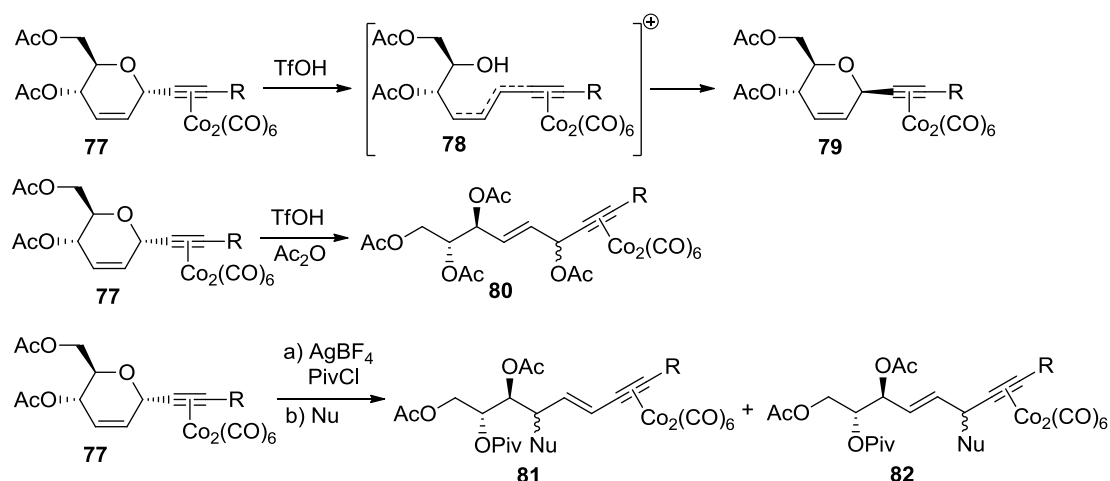
^a Activado con H₂SO₄ en vez de con BF₃·OEt₂

En esta misma línea, son de destacar los trabajos del grupo de Isobe en los que se analiza el comportamiento de cationes de alquínil-cobalto de derivados de carbohidratos insaturados. Al tratar el complejo de alquínil-cobalto **77** en las condiciones habituales de reacción pero en ausencia de nucleófilo externo, lo que se observa es la anomerización del sustituyente anomérico. Este resultado es consecuencia de la formación del catión oxocarbenio alílico **78** y posterior captura intramolecular en posición proximal con total regioselectividad.¹²²

Análoga tendencia se observó en la reacción de **77** con ácido trifílico en anhídrido acético como disolvente para obtener **80**¹²³.

¹²² Takana, S.; Tsukiyama, T.; Isobe, M. *Tetrahedron Lett.* **1993**, 34, 5757-5760.

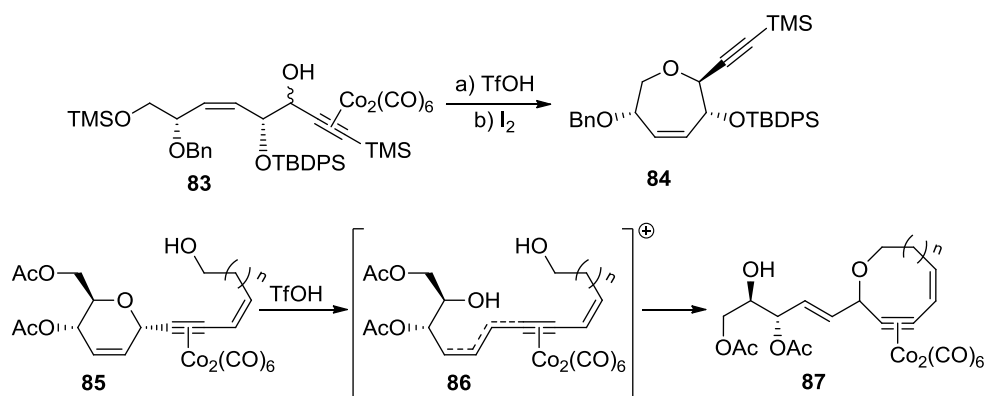
¹²³ Tanaka, S.; Isobe, M. *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35, 7801-7804.



Esquema 1.19 Epimerización y ataque nucleófilo a **77**.

Alternativamente, el tratamiento del complejo **77** con tetrafluoroborato de plata y cloruro de pivaloilo en presencia de nucleófilo (MeOH, *i*PrOH, AcOH, PhSH, All-TMS) permitió aislar los productos **81** y **82**, en los que la regioquímica del ataque dependía de la naturaleza del nucleófilo¹²⁴.

Para aprovechar la reactividad del grupo alquínico cobalto, se trató con ácido trifílico al complejo **83**, obtenido mediante una metodología similar a partir de un 3,4-piranosilalquino, y se obtuvo el oxepano **84**¹²⁵. Por otra parte, se obtuvieron los ciclos **87** siguiendo el mismo tratamiento sobre los complejos **85**¹²⁶.



Esquema 1.20 Ciclaciones de alquínilglicósidos.

¹²⁴ Tanaka, S.; Isobe, M. *Synthesis*, **1995**, 859-862.

¹²⁵ (a) Tanaka, S.; Tatsuta, N.; Yamashita, O.; Isobe, M. *Tetrahedron*, **1994**, 50, 12883-12894; (b) Isobe, M. *J. Synth. Org. Chem.* **1994**, 52, 968-979.

¹²⁶ Isobe, M.; Nishizawa, R.; Hosokawa, S.; Nishikawa, T. *Chem. Commun.* **1998**, 2665-2676.

La metodología desarrollada por Isobe les permitió preparar éteres de 7, 8, y 9 eslabones mediante reacción de Nicholas entre un carbocatión estabilizado por cobalto hexacarbonilo y un alcohol en posición remota. Siguiendo esta aproximación han accedido a los anillos ABC¹²⁷, BCDE¹²⁸, EFGH¹²⁹, HIJK¹³⁰ y JKLM¹³¹ de la ciguatoxina, una toxina marina. Además, Isobe ha publicado recientemente la síntesis total de este producto natural empleando esta metodología¹³².

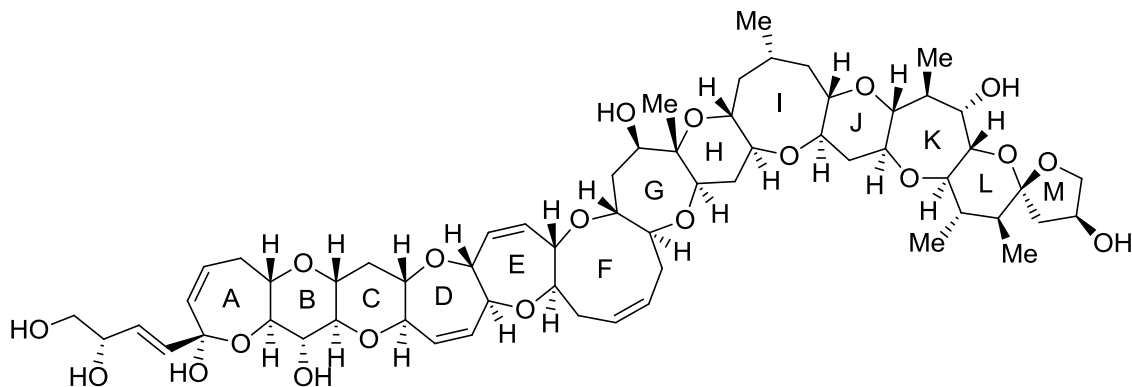


Figura 1.8 Ciguatoxina

¹²⁷ (a) Saeeng, R.; Isobe, M. *Heterocycles* **2001**, 54, 789-798; (b) Saeeng, R.; Isobe, M. *Tetrahedron Lett.* **1999**, 54, 1911-1914; (c) Hosokawa, S.; Isobe, M. *J. Org. Chem.* **1999**, 64, 37-48.

¹²⁸ Kira, K.; Isobe, M. *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42, 2821-2824.

¹²⁹ Takai, S.; Sawada, N.; Isobe, M. *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 3225-3231; (b) Takai, S.Y.; Isobe, M. *Org. Lett.* **2002**, 4, 1183-1186.

¹³⁰ Liu, T.Z.; Isobe, M. *Tetrahedron*, **2000**, 56, 5391-5404.

¹³¹ (a) Baba, T.; Huang, G.; Isobe, M. *Tetrahedron*, **2003**, 59, 6851-6872; (b) Baba, T.; Isobe, M. *Synlett* **2003**, 547-551.

¹³² (a) Isobe, M.; Hamajima, A. *Nat. Prod. Rep.* **2010**, 27, 1204-1226; (b) Hamajima, A.; Isobe, M. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2009**, 48, 2941-2945.

1.4 Objetivos

Dado que tanto la transposición de Ferrier como la reacción de Nicholas transcurren a través de intermedios catiónicos, en esta tesis se ha analizado la combinación de ambas reacciones y se ha estudiado la formación y reactividad de un nuevo tipo de cationes (**I-III**) a los que hemos denominado cationes de Ferrier-Nicholas. Estos cationes pueden describirse como cationes de Ferrier que reciben una estabilización adicional por la presencia de un grupo hexacarbonil dicobalto alquinilo.

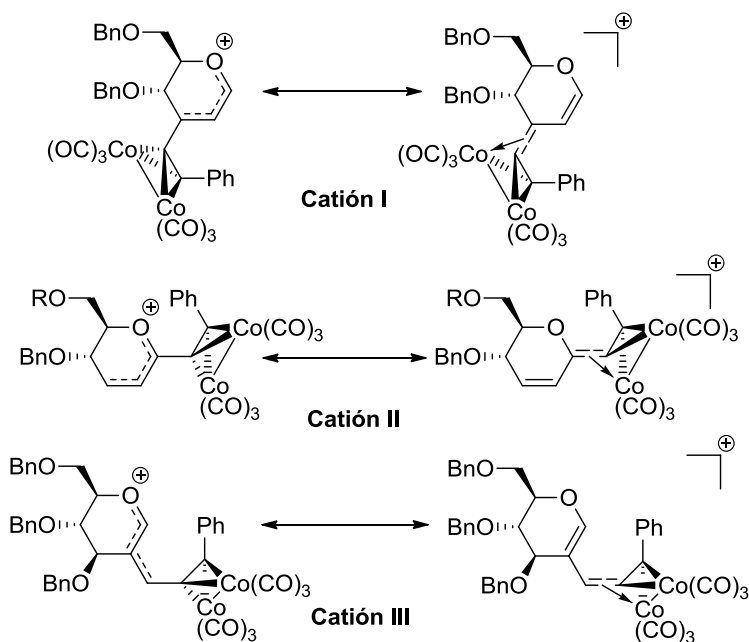


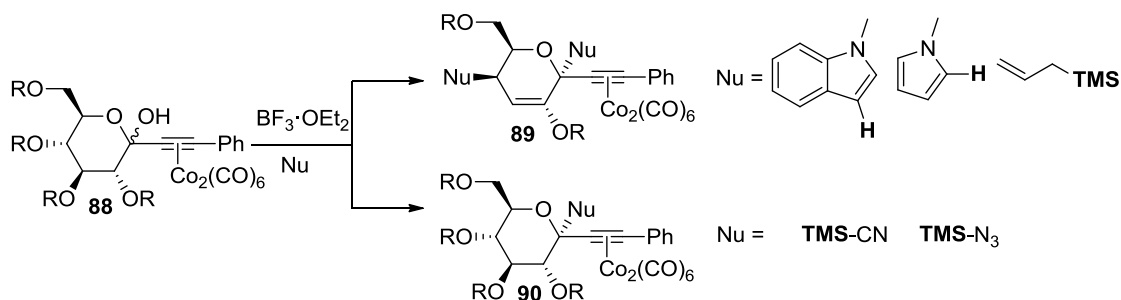
Figura 1.9 Cationes de Ferrier-Nicholas.

Dado que esta estabilización adicional se puede proporcionar desde ambos extremos del sistema alílico, se han estudiado dos sistemas, **I** y **II**, que difieren en la posición de este apéndice de Nicholas. Por otro lado, el sistema **III** representa la variante en *exo*-glicales de la reacción de Ferrier-Nicholas.

Existe un antecedente de estos sistemas surgido en nuestro propio grupo al estudiar la reacción de Nicholas sobre las 1-C-hexacarbonildicobaltoalquinil piranosas **88**¹³³. Estos compuestos reaccionaron con distintos C-nucleófilos, como *N*-metilindol, *N*-metilpirrol o aliltrimetilsilano, en presencia de trifluoruro de boro como activador, y se observó la formación de los productos disustituídos **89**; mientras que cuando

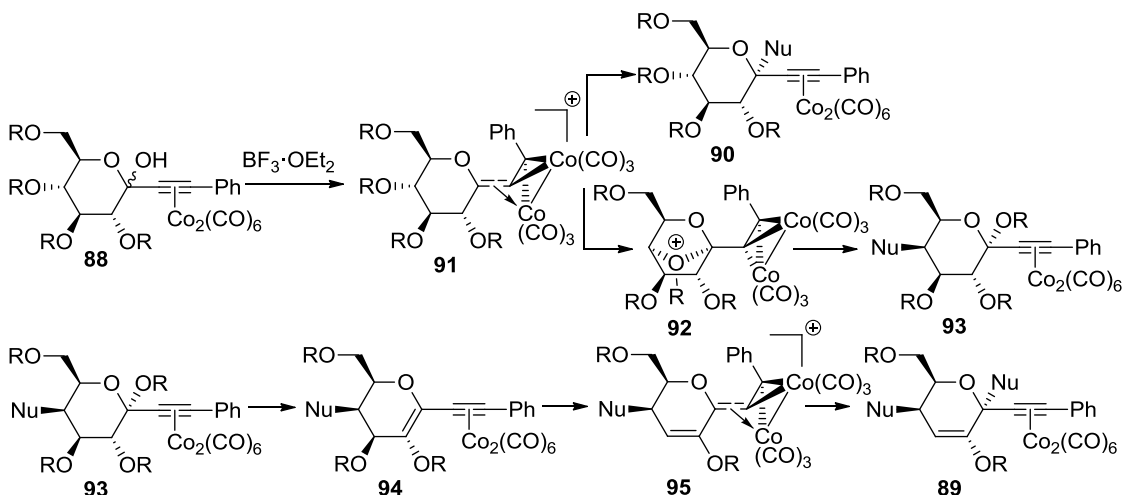
¹³³ Gómez, A.M.; Uriel, C.; Valverde, S.; López, J.C. *Org. Lett.* **2006**, 8, 3187-3190.

reaccionaba con otros como cianuro de trimetilsilano o trimetilsililazida se obtenía el producto de adición a C1 **90**.



Esquema 1.21 Reacción de Nicholas sobre 1-C-hexacarbonildicobaltoalquinil piranosas.

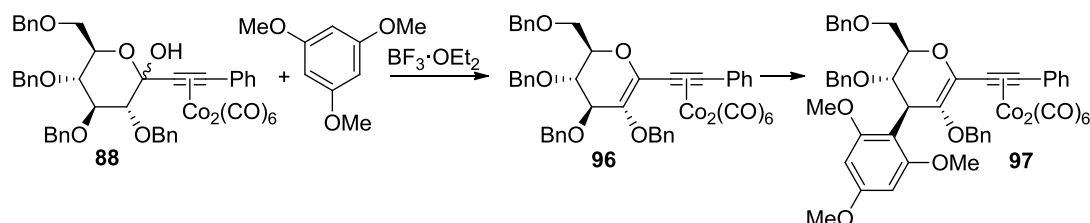
Para explicar estos resultados se ha propuesto la siguiente ruta de reacción: Una vez formado el catión de Nicholas **91**, éste puede o ser atacado por el nucleófilo para formar el C-glicósido **90**, o bien puede isomerizar al catión bicíclico **92**, que evoluciona por entrada del nucleófilo en la posición C-4 hasta el acetal **93**. Sobre este último se produce a continuación una eliminación del sustituyente anomérico para formar el glicál **94**, que experimenta una segunda sustitución nucleófila a través del catión de Ferrier-Nicholas **95**.



Esquema 1.22 Mecanismo del ataque nucleófilo a **91**.

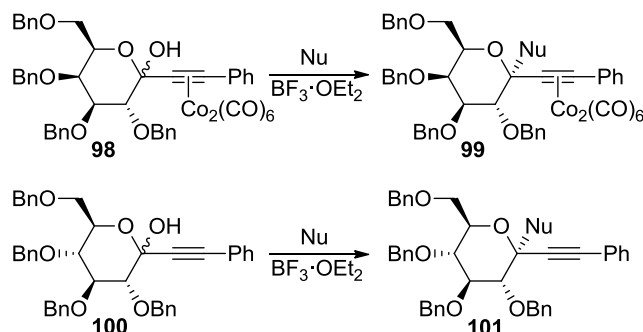
También se ha observado que cuando se utiliza trimetoxibenceno como nucleófilo, se obtiene el producto **97**, en cuya formación también puede estar involucrado un catión de Ferrier-Nicholas: El compuesto **88** puede sufrir la eliminación

del hidroxilo anomérico para obtener el glicial **96**, sobre el que se produce la reacción de Ferrier Nicholas y origina el derivado **97**. A diferencia de los casos anteriores, en esta reacción el ataque se produce sobre la posición C-3 del glicial.



Esquema 1.23 Reacción de Nicholas sobre piranosas con trimetoxibenceno.

Además, se observó que cuando se utiliza el derivado de galactosa **98** se obtienen exclusivamente los productos de ataque al carbono anomérico **99**, dado que el catión bicíclico correspondiente estaría más impedido. Por otra parte, se comprobó que la reacción sobre el derivado de glucosa sin cobalto **100** también formaba exclusivamente los bis-C,C-glicopiranosilos **101**, probando así que el complejo hexacarbonilcobalto alquinilo es el responsable de la reactividad anómala que da lugar a la formación de compuestos disustituídos¹³⁴.



Esquema 1.24 Formación de bis-C,C-glicopiranosidos.

Estos antecedentes nos animaron a estudiar los cationes de Nicholas-Ferrier, que difieren en la posición del apéndice de Nicholas en el sistema de Ferrier. Así, distinguiremos transformaciones basadas en tres tipos de sistemas: 3-C-alquinilglicales, 1-C-alquinilglicales y 2-C-alquinil(hidroxi)metil glicales

¹³⁴ (a) Gómez, A.M.; Uriel, C.; Valverde, S.; Jarosz, S.; López, J.C. *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, 8935-8940; (b) Gómez, A.M.; Uriel, C.; Valverde, S.; Jarosz, S.; López, J.C. *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, 4830-4837.

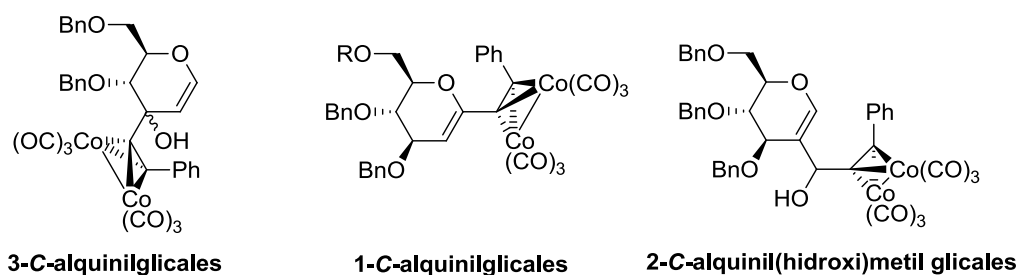
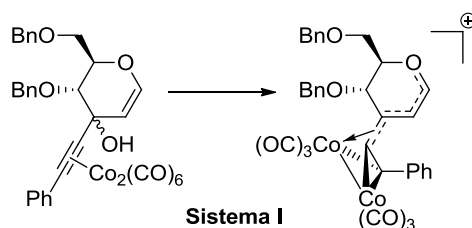
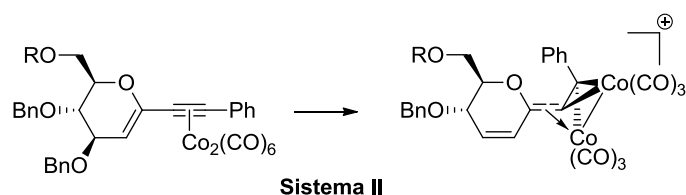


Figura 1.10 Sustratos de la reacción de Ferrier Nicholas

En primer lugar, se abordó la preparación de 3-C-alkinilglicales, así como la formación del catión de Ferrier-Nicholas de tipo I. Además se analizará el comportamiento de una serie de C- y O-nucleófilos frente a este catión, prestando especial atención tanto a la regioquímica como a la estereoquímica del nuevo enlace formado. Estos resultados, se recogen en el Capítulo 2 de esta Memoria que, además se completará con la comparación de los resultados obtenidos en presencia y ausencia del complejo de hexacarbonil dicobalto.

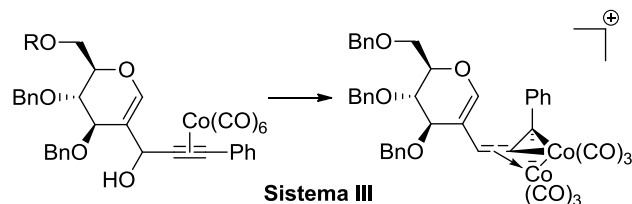


Por otra parte, también se ha llevado a cabo la síntesis de 1-C-alkinilglicales, en la que el catión de Ferrier recibe la estabilización adicional a través del alquinilcobalto en C-1. Como se verá con posterioridad en el Capítulo 3 de la Memoria, el grupo protector del hidroxilo primario del glucal juega un papel esencial en la reactividad de este sistema. Por ello, se diseñarán métodos para sintetizar una serie de alquinilglicales que difieren en el sustituyente en la posición O-6 del glical. Además, se generarán los cationes de Ferrier Nicholas tipo II y se evaluará su comportamiento frente a diferentes nucleófilos. Este sistema presenta un especial interés en cuanto a la regioquímica de la reacción, ya que de acuerdo con los antecedentes existentes hasta el momento, la transposición de Ferrier y la reacción de Nicholas dirigen la entrada del nucleófilo a posiciones opuestas del sistema alílico.



Además, se estudiará la reactividad del sistema en el que el hidroxilo primario está desprotegido, identificando los productos cinéticos y termodinámicos de la reacción. Se ensayarán reacciones sobre los productos obtenidos que permitan maximizar el aprovechamiento de la presencia del complejo alquino-cobalto. Por último, se ensaya la versión catalítica de la reacción sustituyendo el complejo de alquino-cobalto por catalizadores de oro y paladio. En este punto es necesario dejar constancia de que alguno de los experimentos ha de ser completados o se encuentran en fase de realización en la actualidad.

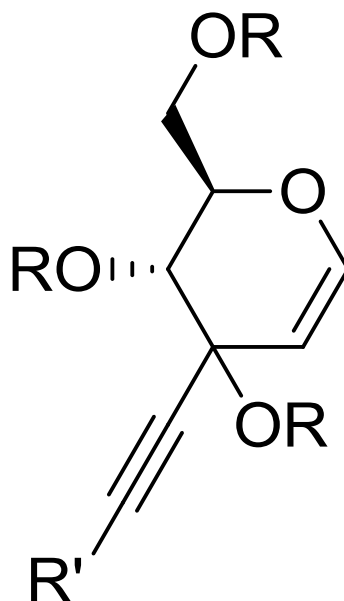
El tercer y último sistema estudiado es el de 2-*C*-alquini(hidroxi)metil glicales, que representa una variante de la reacción de Ferrier-Nicholas en *exo*-glicales. Los resultados orientados a estudiar la formación y reactividad del catión de tipo III se recogen en el capítulo 4.



Finalmente, se evaluará la reacción de Ferrier-Nicholas como una herramienta para la síntesis orientada a la diversidad, analizando la posibilidad de obtener diversidad de apéndices, diversidad estereoquímica y diversidad de esqueleto mediante esta reacción

Capítulo 2

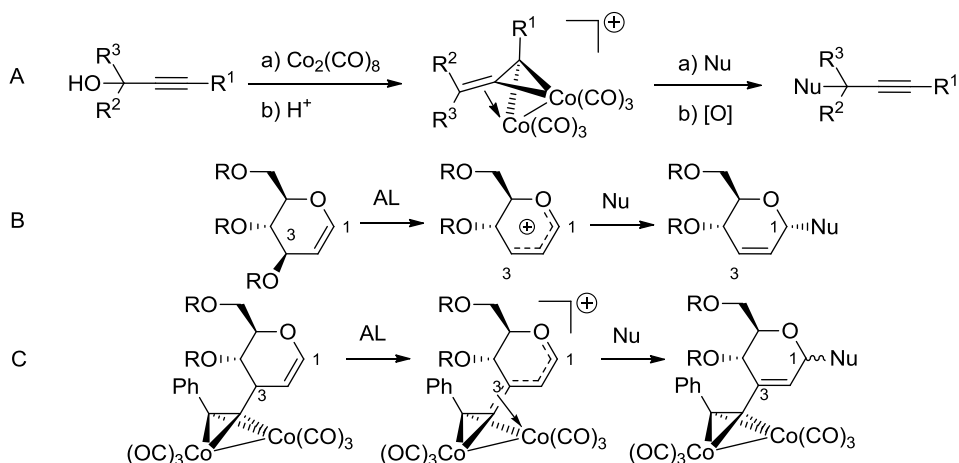
Transformaciones basadas en 3-C-alquinilglicales



2.1 Introducción

Como ya se ha comentado en la sección anterior, tanto la reacción de Nicholas (Esquema 2.1A) como la transposición de Ferrier (Esquema 2.1B) son dos procesos de sustitución nucleófila que transcurren vía un intermedio catiónico.

Considerando estos antecedentes, decidimos combinar ambos procesos y en este apartado se describirá la generación de cationes oxocarbenio alílicos (tipo Ferrier) pero flanqueados por complejos de dicobalto hexacarbonilo (tipo Nicholas). Se pretende evaluar el efecto que una estabilización adicional originada por la presencia del complejo de alquinil-cobalto en el sistema alílico, puede suponer en la reactividad, regioselectividad y estereoselectividad del catión de Ferrier.



Esquema 2.1 Reacción de Nicholas, de Ferrier, y de Ferrier-Nicholas

Así, nos propusimos llevar a cabo la síntesis de glicales con un sustituyente alquinilo sobre C-3. El resto de alquinil-cobalto debe facilitar la entrada de una amplia variedad de nucleófilos, incluyendo sistemas heteroaromáticos como índoles o pirroles en condiciones suaves de reacción. De transcurrir con éxito, este procedimiento constituiría un método corto y eficiente para la síntesis de C-aril-glicósidos, productos que han ganado popularidad como candidatos a fármacos¹³⁵.

En cuanto a la regioquímica del proceso, es previsible que la entrada del nucleófilo se produzca sobre la posición C-1 del glicol, ya que es la más favorecida tanto para la reacción de Nicholas (más alejada del complejo) como para la reacción de Ferrier (posición anomérica).

¹³⁵ Lee, D.Y.; He, M. *Curr. Top. Med. Chem.* **2005**, *14*, 1333-1350.

En cuanto a la estereoquímica de la reacción, está bien establecido que la reacción de Ferrier con alcoholes transcurre de forma altamente estereoselectiva con formación mayoritaria del anómero α (en el que el sustituyente anomérico adopta la configuración axial). Este resultado se explica en base al “efecto anomérico”¹². Lemieux introdujo el término “efecto anomérico” para referirse a la tendencia de los sustituyentes del carbono anomérico (C1) a adoptar una posición axial con preferencia a una ecuatorial en un anillo piranósico, en contraste con las predicciones basadas solamente en consideraciones estéricas¹³⁶.

Se han propuesto diferentes modelos para justificar este comportamiento. Según el modelo dipolar¹³⁷, cuando el sustituyente se encuentra en posición ecuatorial, existe una interacción dipolo-dipolo desfavorable entre el enlace C-heteroátomo del anillo y el enlace anomérico (Figura 2.1A). De acuerdo con el modelo orbitalico¹³⁸, la geometría de la configuración axial posibilita una hiperconjugación estabilizadora entre el orbital p no enlazante del átomo de oxígeno endocíclico y el orbital σ^* antienlazante del enlace anomérico (Figura 2.1B). Esta hiperconjugación se puede ilustrar con el modelo del enlace doble-no enlace según el cual, el enlace del anómero α se puede expresar como dos estructuras resonantes que se muestran en la figura 2.1C. Este modelo explica además por qué la distancia del enlace O-C1 es menor a la de un enlace simple, y por qué la del enlace C1-X es mayor¹³⁹.

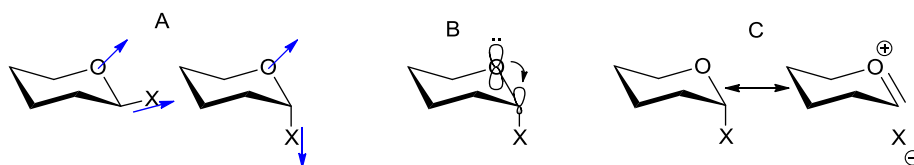


Figura 2.1 Efecto anomérico.

Sea cual sea la causa, habitualmente, la estabilización por efecto anomérico es suficiente como para que la estabilidad del anómero axial exceda a la del ecuatorial, resultando por tanto una predominancia del anómero alfa cuando se establece un equilibrio termodinámico.

¹³⁶ Lemieux, R.U.; Chü, P *Abstracts of Papers*; 133rd National Meeting of the American Chemical Society, San Francisco, CA; American Chemical Society: Washington, DC, 1958; 31N.

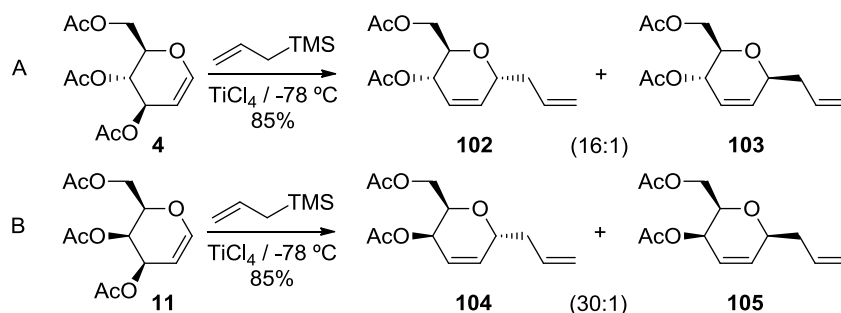
¹³⁷ Edward, J.T. *Chem. Ind. (London)* **1955**, 1102-1104.

¹³⁸ a) Cieplak, A.S. *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 4540-4552. b) Cieplak, A.S.; Tait, B.D.; Johnson, C.R. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 8447-8462.

¹³⁹ Brockway, L.O. *J. Phys. Chem.* **1937**, *41*, 185-195.

En el caso de los glicósidos 2,3-insaturados resultantes de la reacción de Ferrier con alcoholes, la presencia del doble enlace confiere al enlace glicosídico una mayor labilidad que en los correspondientes glicósidos saturados, y en las condiciones de reacción (ácido de Lewis), se puede producir un equilibrio. Priebe y Zamojski demostraron sin ambigüedad que la reacción de glicales con alcoholes es reversible y que los productos formados cinéticamente, regeneran con facilidad el catión oxocarbenio antes de alcanzar el equilibrio final¹⁴⁰. Se acepta, por tanto, que la reacción de Ferrier con alcoholes, está sometida a control termodinámico y se atribuye al efecto anomérico la diastereoselectividad observada¹⁴¹.

Sin embargo, la selectividad hacia el anómero axial persiste en la reacción con nucleófilos carbonados. Por ejemplo, el tratamiento de los glicales **4** y **11** con aliltrimetilsilano también es altamente estereoselectiva, y es poco probable que se pueda producir un equilibrio. Estos resultados sugieren que la formación del anómero α está también favorecida cinéticamente¹⁴².



Esquema 2.2

Recientemente, la estereoselectividad observada en la propargilación de diferentes glicales, ha sido explicada por Kim y colaboradores¹⁴³, en base al equilibrio conformacional del glical de partida. El doble enlace de los glicales (situado entre los C1 y C2 del anillo de pirano), fuerza a los átomos O5, C1, C2 y C3 a situarse en un plano, mientras que los átomos C4 y C5 se ubican por encima o debajo del plano, en dos posibles conformaciones: 4H_5 y 5H_4 . La mayor o menor estereoselectividad de la reacción dependerá de la preferencia conformacional para cada sustrato en las

¹⁴⁰ Priebe, W.; Zamojski, A. *Tetrahedron* **1980**, 36, 287-297.

¹⁴¹ Cumpstey, I. *Org. Biomol. Chem.* **2012**, 10, 2503-2508.

¹⁴² Danishefsky, S.J. Kerwin, K.F. *J. Org. Chem.* **1982**, 47, 3803-3805.

¹⁴³ Drew, M.D.; Wall, M.C.; Kim, J.T. *Tetrahedron Lett.* **2012**, 53, 2833-2836.

condiciones de reacción. Cuanto más domine la conformación 4H_5 sobre la 5H_4 más favorable es el ataque nucleofílico por la cara α y mayor es la estereoselectividad.

Son varios los factores que afectan al equilibrio conformacional de glicales: (i) el “efecto vinílico anomérico” o interacción hiperconjugativa vinílica entre el par electrónico sin compartir del átomo de oxígeno endocíclico y el C3-O orbital antienlazante ($n \rightarrow \pi \rightarrow \sigma^*$). Esta interacción es sólo posible cuando el grupo alílico se dispone pseudo-axial, y tal efecto estabiliza la conformación 5H_4 tanto de glucal y como de galactal; (ii) interacciones 1,3-diaxiales, este efecto compite con el efecto vinílico anomérico y desestabiliza el conformero 5H_4 tanto en glucal como en galactal, y (iii) las interacciones 1,2-diecuatoriales están influenciadas por la orientación del sustituyente en C4 y son más intensas cuando los sustituyentes en C3 y C4 se encuentran en el mismo lado del pirano. Esto explica que el equilibrio ${}^4H_5 \rightleftharpoons {}^5H_4$ en el galactal esté más desplazado hacia 4H_5 que en el glucal (88% y 59% respectivamente).

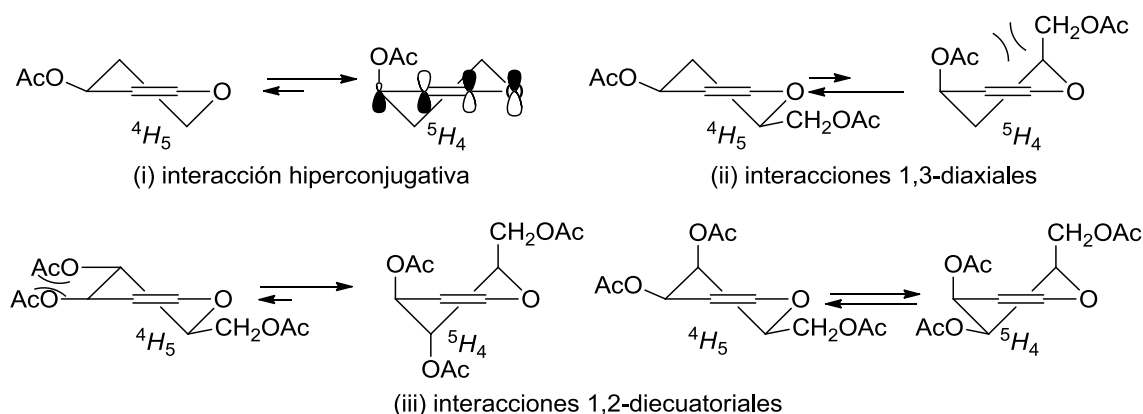
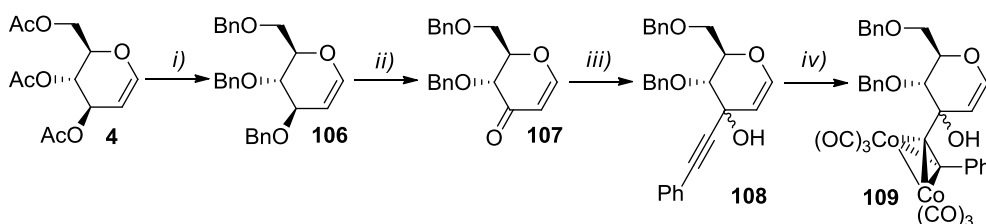


Figura 2.2 Factores que afectan al equilibrio conformacional en glicales.

2.2 Síntesis del material de partida

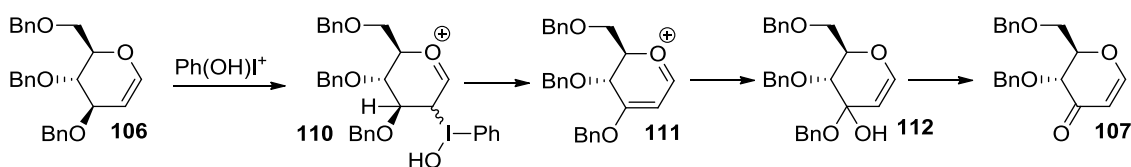
El material de partida elegido para ensayar la reacción de Ferrier-Nicholas en esta primera familia de 3-C-alquinilglicales fue el glicol **109**. El Esquema 2.3 muestra la secuencia de reacciones que se utilizó para su síntesis a partir de tri-*O*-acetil-D-glucal (**4**) comercial:



Esquema 2.3 Síntesis del material de partida **109** *Reactivos y condiciones:* i) (a) NaOMe/MeOH. 3 h, t.a. (b) NaH/THF 30 min, 0 °C luego BnBr/Bu₄NI/THF 18 h, t.a. 86%; ii) (AcO)₂IPh/CH₃CN 10 min, t.a. luego *p*TsOH/CH₃CN 50 min, t.a. 54%; iii) Ph-C≡C-Li/THF 2 h, -78 °C 58%; iv) Co₂(CO)₈/CH₂Cl₂ 2 h, t.a. 85%.

Con el fin de compatibilizar los grupos protectores de las funciones hidroxilo del glucal con la secuencia sintética, en primer lugar se sustituyeron los grupos acetato del glucal comercial **4** por grupos bencilos. Para ello, se llevó a cabo una reacción de saponificación con metóxido sódico y una vez liberados los grupos hidroxilo, se procedió a su eterificación según el procedimiento habitual empleando hidruro sódico y posterior reacción con bromuro de bencilo para originar el compuesto **106** con muy buen rendimiento global.¹⁴⁴

La oxidación selectiva del glucal **106** a la enona **107** se llevó a cabo por tratamiento con una sal hipervalente de yodo, siguiendo el método desarrollado por Kirschning¹⁴⁵, y cuyo mecanismo se muestra en el Esquema 2.4:



Esquema 2.4 Mecanismo de la oxidación selectiva del glicial **106** a la cetona **107**

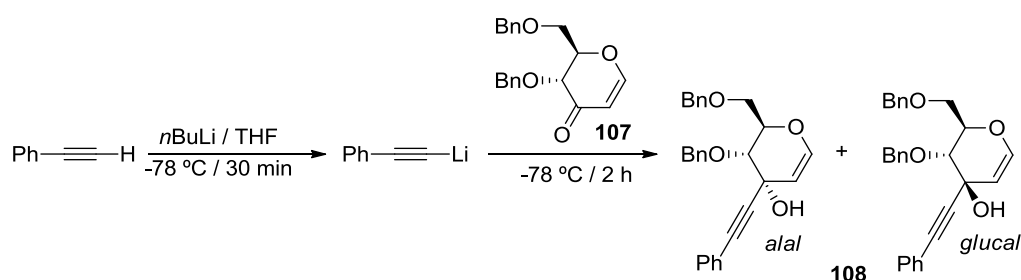
De esta manera, el glicial **106** sufre en primer lugar el ataque electrofílico del catión Ph(OH)I^+ , generado *in situ* mediante la reacción del ácido *p*-toluensulfónico con diacetoxiyodobenceno. El catión oxocarbenio resultante **110** elimina reductivamente agua y yodobenceno para formar el catión alílico **111**; que a su vez reacciona con H₂O generando el hemiacetal **112**, precursor de la cetona **107**.

Esta enona posee dos centros electrofílicos, las posiciones C-1 y C-3 del carbohidrato inicial. Por ello se escogió un compuesto organolítico para introducir el

¹⁴⁴ Chmielewski, M.; Fokt, I.; Grodner, J.; Grynkiewicz, G.; Szeja, W. *J. Carbohydr. Chem.* **1989**, 8, 735

¹⁴⁵ (a) Kirschning, A. *J. Org. Chem.* **1995**, 60, 1228-1232; (b) Kirschning, A.; Hary, U.; Plumeier, C.; Ries, M.; Rose, L. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1999**, 519-528.

grupo alquino en C-3, ya que este tipo de nucleófilos ataca al centro electrófilo más duro que es el carbonilo¹⁴⁶. De este modo, la cetona **107** reaccionó con fenilacetiluro de litio, formado *in situ* mediante la desprotonación del fenilacetileno con butillitio, para formar el glical **108**. La reacción originó una mezcla 2.5:1 de diastereoisómeros en la posición C-3 en los que el grupo hidroxilo adoptaba la posición pseudoaxial y pseudoecuatorial (configuraciones *alal* y *glucal* respectivamente).



Esquema 2.5 Adición organolítica a la cetona **113**

Finalmente se formó el complejo del triple enlace con $\text{Co}_2(\text{CO})_8$ para obtener el glical **109**, de nuevo como una mezcla 2.5:1 de diastereoisómeros. Esta mezcla fue empleada como sustrato de partida de la serie, ya que en principio la orientación del grupo saliente no debería influir en la estereoselectividad o regioselectividad de la reacción puesto que ambos isómeros originan el mismo catión intermedio. La cinética de la reacción sí debe variar debido a la distinta stereoquímica de los grupos salientes, ya que la disposición pseudoaxial del grupo saliente del derivado tipo *alal* favorece su salida debido a un efecto vinílogo anomérico¹⁴⁷.

El derivado **109** con el complejo de alquino-cobalto es estable, y se pudo purificar por cromatografía flash y almacenar sin que se observase su descomposición.

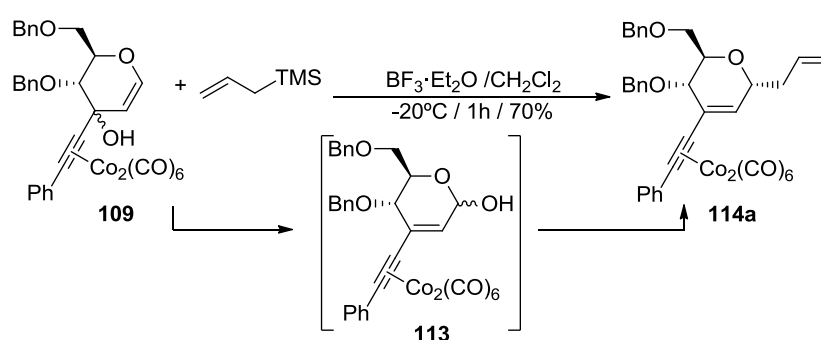
2.3 Reacción con aliltrimetilsilano

Una vez obtenido el material de partida, se estudió su utilidad en la reacción de Nicholas. Así, el complejo **109** se trató con aliltrimetilsilano en presencia de $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ como activador. Para ello se disolvió el sustrato en diclorometano anhidro a baja

¹⁴⁶ (a) Thiem, J.; Elvers, J. *Chem. Ber.* **1981**, *114*, 1442-1454; (b) Nangia, A.; Rao, B. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 2681-2684.

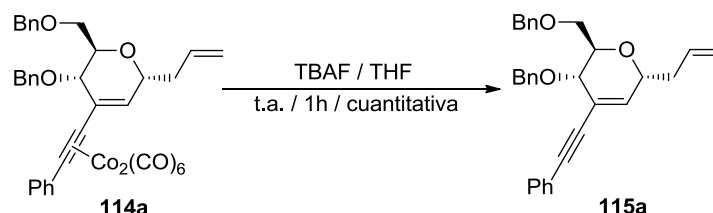
¹⁴⁷ Curran, D.P.; Shu, Y.-G. *Carbohydr. Res.* **1987**, *171*, 161-191.

temperatura, y sobre la solución resultante se adicionaron el ácido ($\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$) y aliltrimetilsilano. Se monitorizó la reacción por CCF, y se observó al comienzo de la reacción la aparición de una mancha muy polar, previsiblemente del hemiacetal **113**. Al cabo de 60 minutos, sin embargo, se apreció la desaparición tanto del glucal de partida como del intermedio **113**, y se observó la formación de un nuevo producto de reacción. Tras la neutralización del crudo de reacción con bicarbonato sódico y posterior lavado acuoso, el residuo resultante se purificó por cromatografía flash, aislándose el producto de reacción **114a** con un buen rendimiento.



Esquema 2.6 Reacción de Ferrier-Nicholas del glicial **105** con aliltrimetilsilano

A pesar de ser un compuesto estable, no logramos registrar espectros satisfactorios de RMN del complejo **114a**¹⁴⁸. Por ello se llevó a cabo el tratamiento de desmetalación con TBAF en THF. La descomplejación transcurrió con rendimiento cuantitativo aislándose el producto **115a**, sobre el que se realizó la adecuada caracterización.



Esquema 2.7 Descomplejación de **114a**.

¹⁴⁸ Muchos complejos de alquino-cobalto son caracterizables mediante Resonancia Magnética Nuclear. Para ello se debe tener la precaución de filtrar el producto sobre celita para eliminar las trazas de metal que se pueden desprender del complejo; ya que estas partículas son paramagnéticas y dificultan la obtención del espectro.

Como era de esperar, se observó que el ataque tenía lugar exclusivamente sobre el carbono anomérico (C1). Este resultado está de acuerdo con los antecedentes encontrados en la bibliografía^{119,120} que muestran la tendencia de los cationes derivados de sistemas alquinilcobalto-alilo a formar preferentemente eninos.

También se observó la formación de un único estereoisómero, que fue identificado como el anómero α . La asignación de la configuración del centro anomérico se realizó según el método propuesto por Achmatowicz y Bukowski¹⁴⁹, y corroborado por Antonakis y colaboradores¹⁵⁰, basado en el valor de la constante $J_{H4,H5}$. De acuerdo con estos trabajos, en los que se analizaron y compararon los espectros de ^1H RMN de los dos anómeros de una serie de C-glicósidos 2,3-insaturados, la constante de acoplamiento $J_{H4,H5}$ tiene en muchos casos valor diagnóstico en la asignación de la configuración del centro anomérico. Los glucósidos de configuración β , se caracterizan por un elevado valor de la $J_{H4,H5}$ (8-10 Hz). Esto es debido a que prevalece una conformación 0H_5 , en la que todos los sustituyentes ocupan una posición pseudo-ecuatorial. (Figura 2.3).

Por el contrario, los glicósidos de configuración α , muestran menores valores de $J_{H4,H5}$ (comprendidos entre los 4.4-9.0 Hz) como consecuencia de una mayor movilidad conformacional, siendo menor la constante cuanto mayor es la contribución del conformero 5H_O frente al 0H_5 .

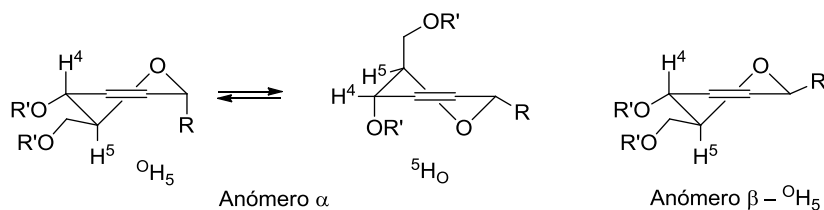


Figura 2.3 Asignación anómica de C-glicósidos en sistemas 2,3-insaturados.

En el caso del producto **115a**, la constante de acoplamiento es de $J_{H4,H5} = 6.2$ Hz, lo que unido a los antecedentes previos de estereoselectividad en la reacción de Ferrier, nos permitió asignar la estereoquímica α al producto de reacción.

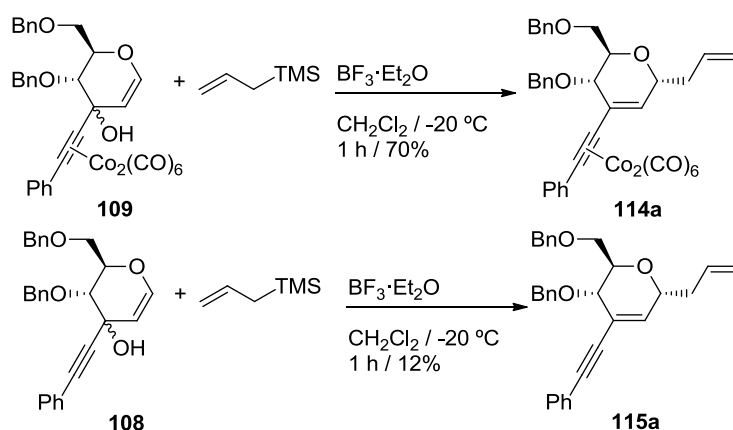
A continuación, para comprobar que el complejo metal-alquino juega un papel importante en la formación de **114a**, se ensayó la misma reacción sobre el sustrato sin cobalto **108** y se comprobó que, en las mismas condiciones de reacción, el rendimiento

¹⁴⁹ Achmatow, O.; Bukowski, P. *Rocz. Chem.* **1973**, 47, 99-114.

¹⁵⁰ Herscovici, J.; Muleka, K.; Boumaïza, L.; Antonakis, K. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I*, **1990**, 1995-2009.

disminuía muy significativamente, obteniendo únicamente un 12% del correspondiente producto **115a**; también con configuración α .

La escasa reactividad y el bajo rendimiento de la reacción del derivado **108**, no son sorprendentes en base al comportamiento del 3,4,6-tri-*O*-bencil-D-glucal o 4,6-di-*O*-bencil-D-glucal. Es un hecho bien documentado, que los derivados bencilados de glicales experimentan con bastante dificultad la reacción de Ferrier, y de hecho se ha mostrado la ineficacia del $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ para activar estos sustratos.



Esquema 2.8 Comparación del ataque del aliltrimetilsilano al sustrato complejoado **109** y sin complejoado **108**.

Se puede por tanto concluir, que la presencia del complejo de alquínil cobalto facilita la reacción de transposición de Ferrier, hasta tal punto que hace posible la activación de un derivado bencilado con $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$. Tanto la regioquímica como la estereoquímica del proceso están de acuerdo con los antecedentes descritos para análogos sencillos que no incorporan la cadena propargílica en C-3.

2.4 Reacciones con compuestos heterocíclicos

A continuación se ensayó la reacción con dos nucleófilos heterocíclicos: el furano (Tabla 2.1, Entradas 1 y 2) y el *N*-metilindol (Tabla 2.1, Entradas 3, 4 y 5). Para ello se aplicaron las mismas condiciones de reacción que habían sido utilizadas para la formación de **114a**; y los productos obtenidos fueron del mismo modo desmetalados cuantitativamente con TBAF para realizar su caracterización.


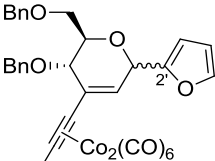
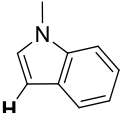
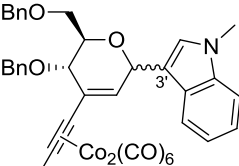
En cuanto a la regioselectividad de la reacción, el nucleófilo también se incorporó exclusivamente en la posición anomérica; y como era de esperar, la sustitución electrofílica aromática tuvo lugar en el carbono 2 del furano y en el carbono

3 del indol. En este caso, los C-glicósidos fueron obtenidos como una mezcla de los dos posibles diastereómeros. Para la asignación de la estereoquímica no fue posible emplear el método utilizado anteriormente para el alilglicósido basado en el valor de la constante de acoplamiento $J_{H4,H5}$, ya que ambos diastereómeros para cada nucleófilo exhibían valores muy similares ($J_{H4,H5} = 8.5$ Hz para **115ba**; $J_{H4,H5} = 8.8$ Hz para **115bβ**; $J_{H4,H5} = 8.3$ Hz para **115cα**; $J_{H4,H5} = 9$ Hz para **115cβ**). Sin embargo, dado que disponíamos de ambos anómeros es posible emplear el método propuesto por Daves y colaboradores y basado en la comparación de los desplazamientos químicos de ^{13}C de las señales correspondientes a C1 y C5 de ambos anómeros. Por efecto γ -Gauche¹⁵¹, se espera un apantallamiento en δ_{C1} y δ_{C5} del anómero α con respecto al anómero β .

Además, se apreció que la relación de los anómeros α y β dependía significativamente del tiempo de reacción, llegando a prevalecer la formación del anómero β a tiempos de reacción largos.

Tabla 2.1 Reacción de Nicholas sobre complejos de 3-C-alquinilglicales

109 **114**

	Nucleófilo	t (min)	%R	α/β	Producto
1		20	56%	3:1 ^a	 <p>114b</p>
2		60	60%	1:1 ^a	
3		10	43%	3:1	 <p>114c</p>
4		40	73%	1:1	
5		60	69%	1:2	

^a Relación entre los isómeros α y β según las integrales de ^1H RMN

Estos resultados sugieren que, de forma completamente análoga a la reacción con aliltrimetilsilano, el anómero α es el producto cinético de la reacción. Sin embargo,

¹⁵¹ Brakta, M.; Farr, R.N.; Chaguir, B.; Massiot, G.; Lavaud, C.; Anderson, W.R.; Sinou, D.; Daves, G.D. *J. Org. Chem.* **1993**, 58, 2992-2998.

en el caso de introducir un anillo heteroaromático, y en las condiciones de reacción, es posible una equilibración hacia el anómero β , más estable termodinámicamente. Esta equilibración podría transcurrir a través del intermedio catiónico acíclico como el que se muestra en la Figura 2.4. Es por ello que, a tiempos cortos de reacción prevalece la formación del anómero α , y a mayores tiempos parte de este producto se transforma en el anómero β .

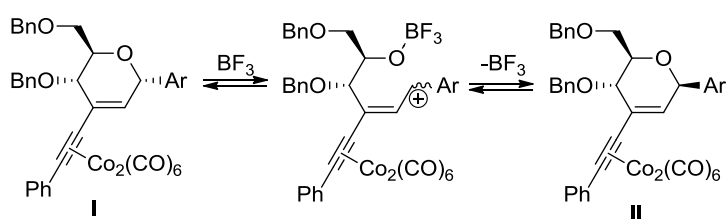


Figura 2.4 Anomerización de los productos **114b** y **114c**

Casiraghi y colaboradores ya habían observado que en la reacción de anisol con el tri-*O*-acetil-D-glucal en presencia de $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ (Figura 2.5), se obtenía preferentemente el anómero β ¹⁵², en lugar del anómero α que suele ser el producto mayoritario de la reacción de Ferrier. Aunque los autores, no avanzaban ninguna hipótesis para explicar este resultado, Ferrier sugirió que ambos anómeros **116 α** y **116 β** están en equilibrio a través del catión oxocarbenio **117**, estabilizado por conjugación con el sistema arilo^{5b}.

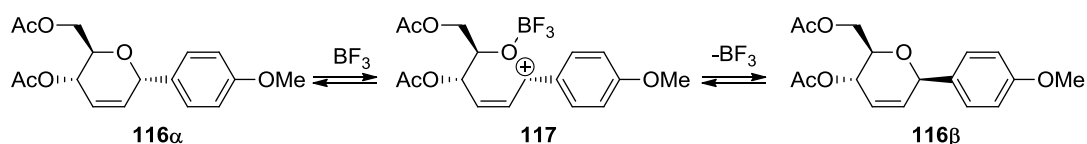


Figura 2.5 Anomerización del producto **116**.

2.5 Reacciones con alcoholes como nucleófilos

Se realizó a continuación la reacción de Ferrier-Nicholas en las mismas condiciones que en los casos anteriores empleando esta vez alcoholes como nucleófilos: metanol, *n*-pentanol y 1,2:3,4-di-*O*-isopropiliden- α -D-galactopiranos. Los rendimientos fueron buenos con los dos primeros, aunque con el diacetónido derivado de galactosa el rendimiento disminuyó debido a su sensibilidad a ácidos. Para su caracterización, como en los casos anteriores, se procedió a la desmetalación con TBAF de los productos

¹⁵² Casiraghi, G.; Cornia, M.; Colombo, L.; Rassu, G.; Fava, G.G.; Belicchi, M.F.; Zetta, L. *Tetrahedron Lett.* **1988**, 29, 5549-5552

114d-f obtenidos. En cuanto a la regioselectividad de la reacción, los *O*-nucleófilos también se incorporaron exclusivamente en la posición anomérica.

Tabla 2.2 Reacción de Nicholas sobre complejos de 3-C-alquinilglicales con alcoholes

<div><div><div><div><div><div>BnO</div><div></div><div>BnO</div><div></div><div>OH</div><div>Ph</div></div><div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div></div><div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div></div><div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div></div><div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div></div><div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div></div><div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div></div><div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div></div><div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div></div><div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div></div><div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div></div><div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div></div><div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div></div><div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div></div><div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div></div><div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div></div><div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div></div><div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div></div><div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div></div><div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div></div><div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div></div><div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div></div><div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div></div><div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div></div><div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div></div><div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div></div><div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div></div><div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div></div><div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div></div><div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div></div><div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div></div><div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div></div><div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div></div><div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div></div><div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div></div><div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div></div><div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div></div><div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div></div><div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div></div><div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div></div><div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div></div><div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div></div><div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div></div><div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div></div><div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div></div><div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div></div><div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div></div><div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div></div><div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div></div><div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div></div><div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div></div><div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div></div><div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div></div><div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div></div><div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div></div><div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div></div><div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div></div><div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div></div><div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div></div><div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div></div><div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div></div><div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div></div><div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div></div><div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div></div><div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div></div><div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div></div><div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div></div><div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div></div><div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div></div><div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div></div><div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div></div><div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div></div><div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div></div><div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div></div><div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div></div><div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div></div><div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div></div><div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div></div><div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div></div><div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div></div><div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div></div><div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div></div><div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div></div><div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div></div><div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div></div><div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div></div><div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div></div><div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div></div><div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div></div><div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div></div><div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div></div><div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div></div><div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div></div><div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div></div><div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div></div><div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div></div><div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div></div><div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div></div><div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div></div><div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div></div><div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div></div><div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div></div><div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div></div><div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div></div><div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div></div><div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div></div><div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div></div><div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div></div><div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div></div><div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div></div><div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div></div><div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div></div><div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div></div><div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div></div><div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div></div><div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div></div><div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div></div><div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div></div><div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div></div><div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div></div><div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div></div><div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div></div><div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div></div><div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div></div><div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div></div><div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div></div><div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div></div><div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div></div><div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div></div><div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div></div><div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div></div><div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div></div><div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div></div><div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div></div><div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div></div><div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div></div><div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div></div><div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div></div><div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div></div><div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div></div><div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div></div><div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div></div><div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div></div><div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div></div><div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div></div><div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div></div><div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div></div><div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div></div><div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div></div><div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div></div><div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div></div><div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div></div><div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div></div><div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div></div><div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div></div><div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div></div><div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div></div><div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div></div><div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div></div><div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div></div><div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div></div><div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div></div><div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div></div><div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div></div><div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div></div><div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div></div><div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div></div><div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div></div></div></div></div></div>						
--	--	--	--	--	--	--

^a Relación entre el isómero α y el isómero β según las integrales de ^1H RMN

De nuevo, la configuración anomérica se asignó en base a la constante $^1J_{H4,H5}$ en el espectro de ^1H RMN. A diferencia de C-glicósidos, en el caso de *O*-glicósidos¹⁵³, el valor de esta constante está en torno a 9 Hz para el anómero α , como cabe esperar en una constante de acoplamiento *trans*-diaxial, y en torno a 2 Hz para el anómero β . Esta diferencia respecto a los C-glicósidos se debe a la estabilización por el efecto anomérico de la conformación 5H_O que es la que sitúa el sustituyente electronegativo en posición axial y los hidrógenos H4 y H5 quedan en posición ecuatorial.

¹⁵³ (a) Wiczorek, E.; Thiem, J. J. *Carbohydr. Chem.* **1998**, 17, 785-809; (b) Ponticelli, F.; Trendafilova, A.; Valoti, M.; Saponara, S.; Sgaragli, G. *Carbohydr. Res.* **2001**, 330, 459-468; (c) Giorgi, G.; Ponticelli, F.; Salvini, L.; Trendafilova, A.; Valoti, M.; Pessina, F. *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, 106-115.

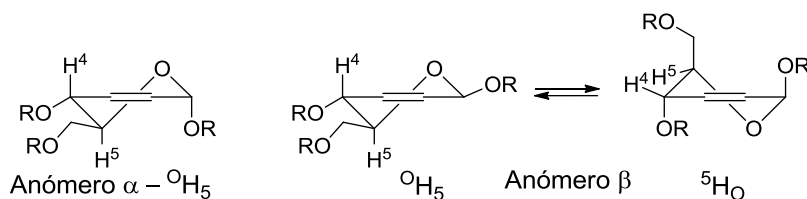
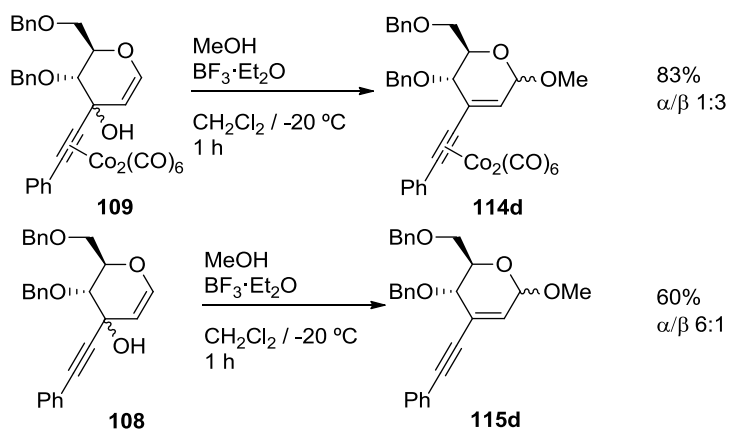


Figura 2.6 Asignación anómérica para *O*-glicósidos.

Según se desprende de los valores observados para las constantes de acoplamiento, en los tres casos se obtuvo mayoritariamente el anómero β independientemente del tiempo de reacción. Este comportamiento es atípico ya que, como se comentó anteriormente, en la reacción de Ferrier el producto mayoritario suele ser el isómero con configuración α en C-1. Para comprobar que este resultado no se originaba únicamente como consecuencia de la cadena de propargilo en C-3, se ensayó paralelamente la misma reacción y en las mismas condiciones utilizando el complejo glicol-cobalto **109** o el glicol sin complejar **108** como sustratos de reacción, y metanol como nucleófilo (Esquema 2.9).

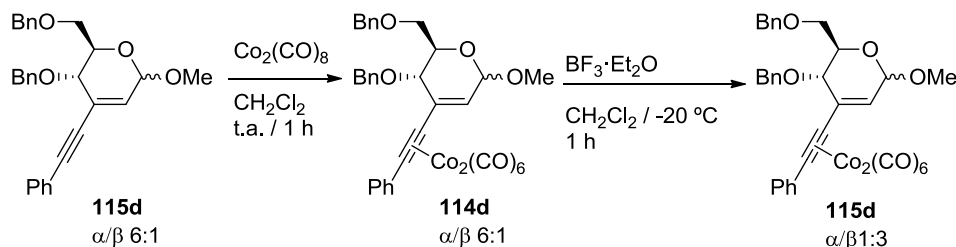


Esquema 2.9 Comparación del ataque del metanol al sustrato complejoado **109** y sin complejar **108**.

Se observó que cuando se utilizó el glicol complejoado **109** se obtuvo preferentemente el anómero β (relación α/β de 1:3), mientras que cuando se utilizó el glicol sin complejar **108**, el producto mayoritario fue el anómero α (relación α/β de 6:1). Por lo tanto, el glicol **108** se comporta como un glicol convencional, mientras que el glicol **109** forma el anómero β como producto mayoritario.

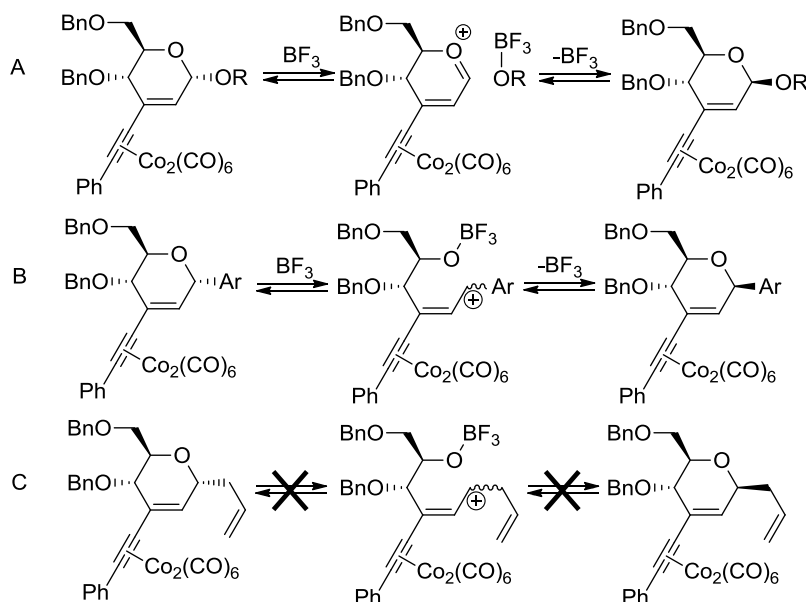
Para comprobar este hecho, se trabajó con la mezcla de isómeros **115d** obtenida previamente a través del sustrato sin complejar **108**; la cual es rica en el anómero α (α/β

6:1). Esta mezcla se complejó y se trató con $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ durante 1 hora a -20°C , y se observó que la configuración del producto final era más rica en el anómero β (α/β 1:3) sin sufrir una pérdida significativa de masa. Así se demostró que ambos anómeros están en equilibrio y por lo tanto que el anómero β es el producto termodinámico.



2.6 Conclusiones

Los resultados obtenidos en este capítulo sugieren que en este sistema el anómero α es el producto cinético de la reacción y el anómero β el producto termodinámico. Cuando se utiliza un alcohol como nucleófilo, el equilibrio se alcanza rápidamente a través de la ruptura del enlace anomérico como en la Figura 2.7A (aunque no se descarta que también se pueda isomerizar mediante la ruptura del enlace endocíclico), y se obtiene la mezcla termodinámica en las que el producto mayoritario es el anómero β .

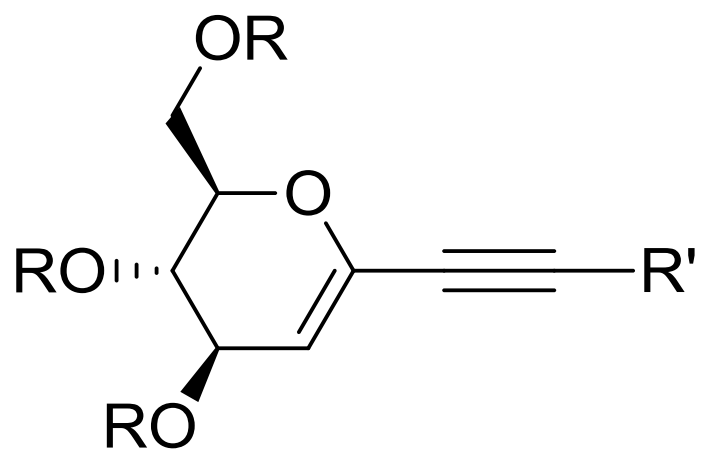


Por otra parte, cuando se utiliza un heterociclo como nucleófilo, esta anomerización es más lenta por lo que es posible aislar mezclas en las que prevalece el anómero cinético α . Finalmente, cuando se emplea aliltrimetilsilano, la anomerización mostrada en la Figura 2.7C no estaría favorecida ya que el catión (de cadena abierta) intermedio no estaría lo suficientemente estabilizado y por ello, se aísla únicamente el anómero cinético α .

En cuanto a la regioquímica de la reacción, se ha observado que la entrada del nucleófilo tiene lugar sobre la posición C-1 del glicial. Este resultado sería lo esperado, ya que en este sistema tanto la reactividad propia del catión de Ferrier como la del catión alílico de Nicholas dirigen el ataque a esta posición. De esta manera el ataque tiene lugar sobre el carbono anomérico (Ferrier) y se forma el enino conjugado correspondiente (Nicholas).

Capítulo 3

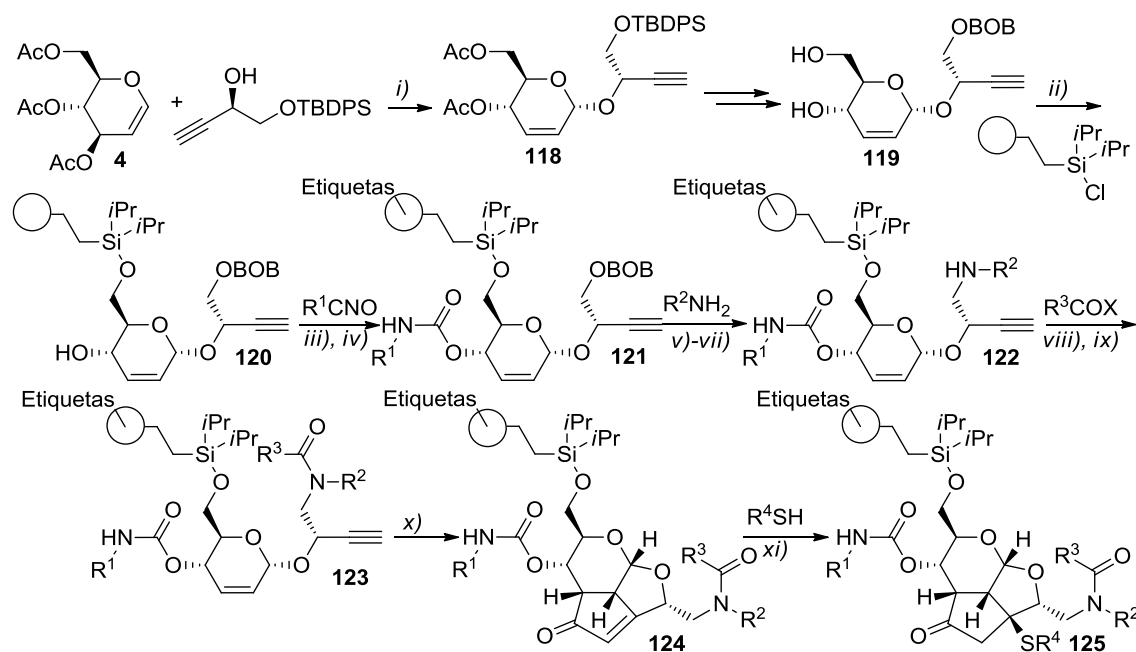
Transformaciones basadas en 1-C-alquinilglicales



3.1 Introducción

Este bloque de la Memoria se centra en el desarrollo de metodologías sintéticas que permitan acceder a estructuras de cierta complejidad sobre la base conceptual de la “síntesis orientada a la diversidad” y tomando como punto de partida la generación de cationes oxocarbenio alílicos (tipo Ferrier) flanqueados por complejos de dicobalto hexacarbonilo (tipo Nicholas) en la posición C-1 del glicial inicial.

En la bibliografía existen algunos antecedentes en los que glicales se utilizan para obtener diversidad estructural. De entre éstos, ocupa un papel relevante el trabajo de Schreiber en el que se prepara una quimioteca de 2500 moléculas discretas¹⁵⁴.



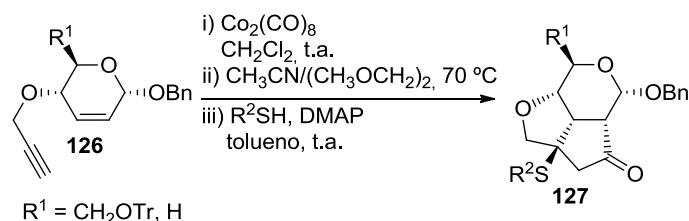
Esquema 3.1 Síntesis combinatoria sobre 2,3-enopiranosidos. *Reactivos y condiciones:* i) $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$; ii) DMAP; iii) R^1NCO , piridina; iv) Etiqueta¹; v) DDQ; vi) Tf_2O , 2,6-di-*t*Bu-4-Me-pyr, R^2NH_2 ; vii) Etiqueta²; viii) R^3COX ; ix) Etiqueta³; x) $\text{Co}_2(\text{CO})_8$, NMO; xi) R^4SH .

La secuencia sintética empleada supuso una reacción de Ferrier de tri-*O*-acetil-D-glucal con dos alcoholes propargílicos enantioméricos, seguida de una reacción de Pauson-Khand que generó un esqueleto tricíclico. La diversidad resultó de los sustituyentes y de su disposición relativa en torno al triciclo. Los cuatro apéndices R^1 - R^4 , que diferencian a cada miembro de la quimioteca, se introdujeron mediante reacción

¹⁵⁴ Kubota, H.; Lim, J.; Depew, K.M.; Schreiber, S.L. *Chem. Biol.* **2002**, 9, 265-276

con un isocianato sobre el alcohol de C-4 (R^1), sustitución nucleófila con amina del alcohol propargílico (R^2), acilación de la amina resultante (R^3) y adición 1,4 de un tiol sobre el sistema de ciclopentenona (R^4). Además, cada vez que se añadía un nuevo sustituyente al esqueleto, se incorporó una etiqueta al soporte polimérico para posteriormente poder diferenciar cada miembro de la quimioteca.

Alternativamente, Hotha y colaboradores propusieron incorporar el residuo de alquino sobre la posición C-4 del glicial, y al ser sometidos a una secuencia de reacciones de Ferrier, Pauson-Khand y adición de Michael lograron obtener otra librería de productos tricíclicos de forma completamente estereoselectiva¹⁵⁵.



Esquema 3.2 Síntesis de compuestos tricíclicos **127**.

No sólo la reacción de Ferrier y la de Pauson-Khand permiten la generación de diversidad molecular a partir de glicales. En este sentido, diferentes grupos han explorado otras posibilidades sintéticas en las que los grupos protectores de las funciones hidroxilo del glicial de partida juegan un importante papel. Por ejemplo, es bien conocido que glicales que poseen la función hidroxilo de C-4 desprotegida, en medio ácido, no originan los aductos de Ferrier sino que conducen a la obtención de furanos ópticamente activos **131** (Esquema 3.3A). En esta transformación una molécula de agua actúa como nucleófilo con la consiguiente formación del aldehído α,β -insaturado **129**, que evoluciona por formación del hemiacetal con el hidroxilo de C-4 y deshidratación¹⁵⁶. Recientemente, Taneja y colaboradores¹⁵⁷ aplican el mismo protocolo

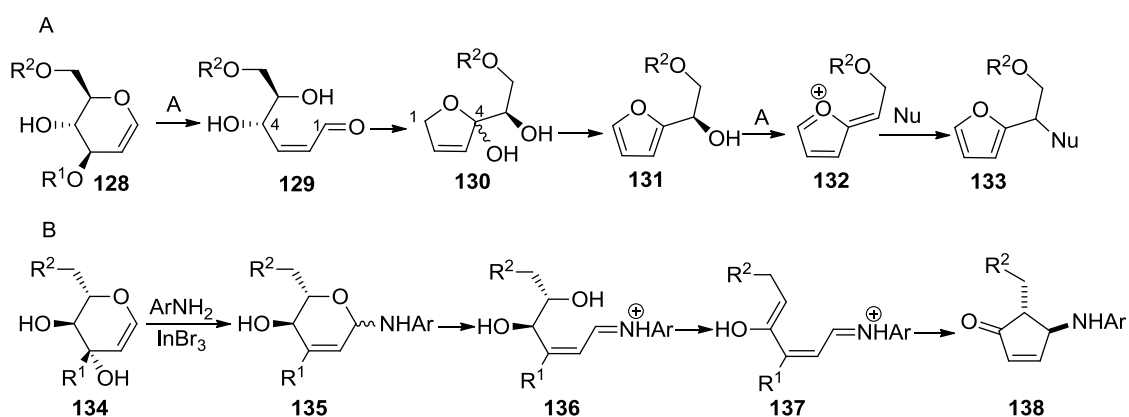
¹⁵⁵ Hotha, S. Tripathi, A. *J. Comb. Chem.* **2005**, 7, 968-976.

¹⁵⁶ (a) Albano, E.; Horton, D.; Tsuchiya, T. *Carbohydr. Res.* **1966**, 2, 349-362. (b) Gonzalez, F.; Lesage, S.; Perlin, A. S. *Carbohydr. Res.* **1975**, 42, 267-268. (c) Hayashi, M.; Kawabatta, H.; Yamada, K. *Chem. Commun.* **1999**, 965-966. (d) Sobhana Babu, B.; Balasubramanian, K. K. *J. Org. Chem.* **2000**, 65, 4198-4199. (e) Agarwal, A.; Rani, S.; Vankar, Y. D. *J. Org. Chem.* **2004**, 69, 6137-6140. (f) Yadav, J. S.; Reddy, B. V. S.; Madhavi, A. V. *J. Mol. Catal. A: Chem.* **2005**, 226, 213-214. (g) Teixeira, M.; Fall, Y.; Santamarta, F.; Togo, E. *Tetrahedron Lett.* **2007**, 48, 7926-7929. (h) Shafizadeh, F.; Stacey, M. *J. Chem. Soc.* **1952**, 3608-3610.

¹⁵⁷ Mukherjee, D.; Yousuf, S.K.; Taneja, S.C. *Org. Lett.* **2008**, 10, 4831-4834.

a una variedad de *O*-, *S*- *C*- y *N*-nucleófilos para originar α -hidroximetilfuranos diferentemente sustituidos que son obtenidos en forma racémica vía el catión carbonio **132**.

Alternativamente, se ha descrito la obtención de ciclopentenonas **138** realizando la reacción de Ferrier sobre glicales 3-*C* sustituidos con la función hidroxilo libre sobre C-4 (**134**), y utilizando arilaminas como nucleófilos (Esquema 3.3B)¹⁵⁸. Esta transformación implica la formación del producto de Ferrier **135**, su apertura y posterior deshidratación a la imina **136**, seguida de una condensación aza-aldólica en medio ácido para formar la ciclopentenona **138**, en la que los sustituyentes en las posiciones 4 y 5 se encuentran en configuración *trans* (de acuerdo con los autores, por una electrociclación 4π conrotatoria entre la imina y el enol).



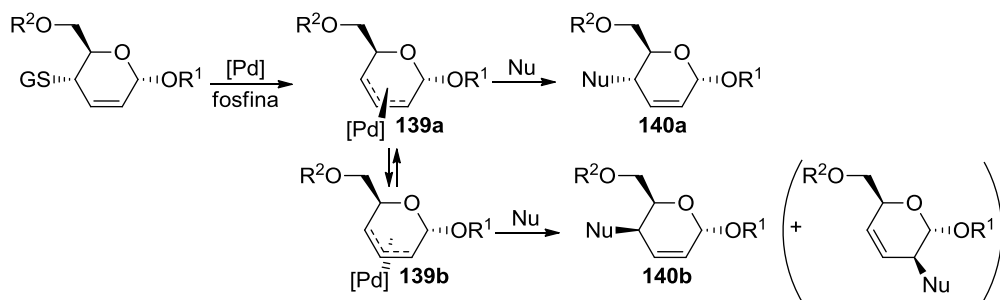
Esquema 3.3 Formación de diferentes esqueletos a partir de la reacción de Ferrier.

Otras estrategias para conseguir más posibilidades sintéticas se basan en transformaciones que implican al resto de los grupos funcionales del anillo. En este sentido, los sustituyentes en las posiciones anomérica y C-4 pueden tener un papel importante.

Cuando el alcohol sobre C-4 se transforma en un grupo saliente apropiado, se pueden realizar sustituciones alílicas catalizadas por paladio sobre los enopiranósidos

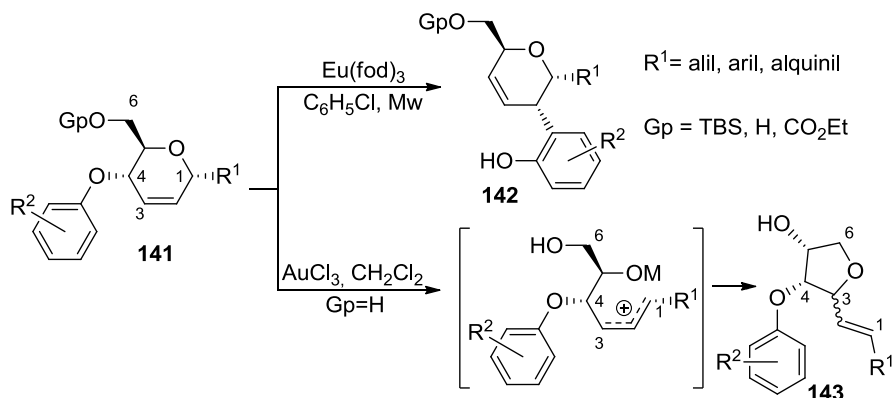
¹⁵⁸ Li, F.; Ding, C.; Wang, M.; Yao, Q.; Zhang A. *J. Org. Chem.* **2011**, 76, 2820-2827.

obtenidos por reacción de Ferrier¹⁵⁹. Los grupos carbonato son más utilizados como grupos salientes, ya que con ellos se evita la formación de los epímeros **140b**; aunque esto también se puede impedir mediante la utilización de ligandos voluminosos como dppb, que obstaculizan que el paladio ataque al complejo **139a** y lo isomerice (Esquema 3.4).



Esquema 3.4 Sustituciones alílicas catalizadas por paladio.

Las transposiciones [3,3]-sigmatrópicas sobre los aril éteres **141**, formados a partir de sustituciones alílicas catalizadas por paladio, han sido estudiadas en el grupo de Porco^{159a} (Esquema 3.5). Estos compuestos, en presencia de cantidades catalíticas de $\text{Eu}(\text{fod})_3$ y bajo radiación de microondas, se transpusieron para formar los derivados arílicos **142**.

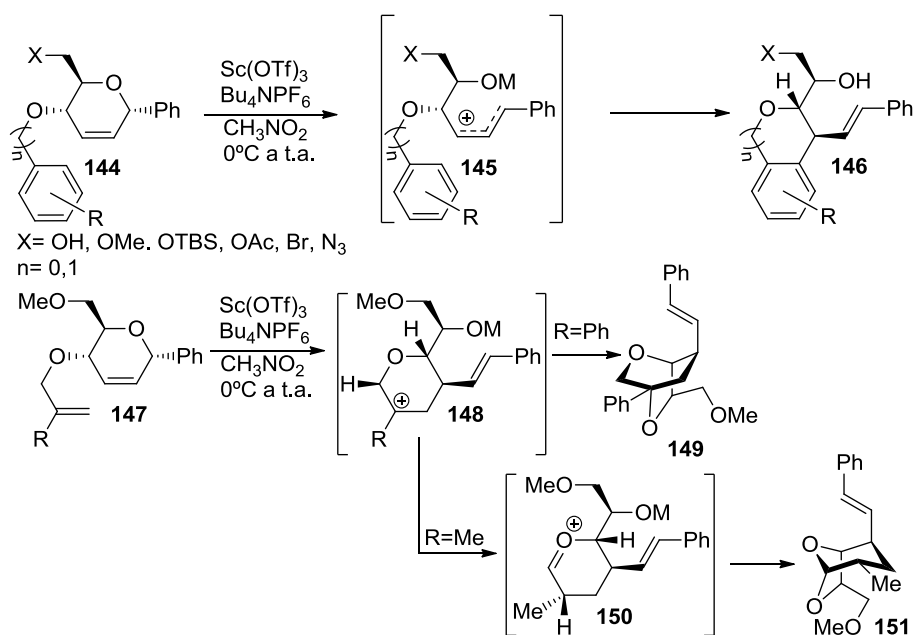


Esquema 3.5 Transposiciones de fenoles y contracciones de anillos.

¹⁵⁹ (a) Yeager, A.R.; Min, G.K.; Porco, J.A.; Schaus, S.E. *Org. Lett.* **2006**, 8, 5065-5068; (b) Mendonça, F.J.B.; dos Anjos, J.V.; Sinou, D.; de Melo, S.J.; Srivastava, R.M. *Synthesis* **2007**, 1890-1897; (c) Nguefack, J.F.; Bolitt, V.; Sinou, D. *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 6827-6832; (d) Sinou, D.; Bedjeguelal, K. *Eur. J. Org. Chem.* **2000**, 4071-4077.

Además, los autores observaron que cuando se utilizaba AuCl_3 como catalizador y el hidroxilo primario estaba desprotegido, se obtenían los tetrahidrofuranos **143** por la apertura del anillo activada por el metal seguida del ataque de O-6 a la posición catiónica C-3. En esta reacción, el producto principal fue el diastereoisómero 3,4-trans (según la numeración de carbohidrato).

Esta apertura de anillo vía un carbocatión ha sido empleada posteriormente en la generación de mayor diversidad estructural¹⁶⁰. Cuando el bencil o fenil éter **144** reaccionó con una cantidad catalítica de triflato de escandio en presencia de Bu_4NPF_6 como activador del ácido de Lewis, se obtuvieron los compuestos **146** a través de una sustitución electrófila aromática tipo Friedel-Crafts. Este sistema reaccionaba bien cuando el anillo aromático tenía grupos atractores de electrones; de lo contrario sólo se observaba la epimerización del sustituyente anomérico o la contracción de anillo análoga a la del Esquema 3.5.



Esquema 3.6 Diversidad estructural mediante aperturas catiónicas de pseudoglicales.

Además, bajo las mismas condiciones de reacción, los derivados alílicos **147** formaron cationes **148**; los cuales, dependiendo del sustituyente en la posición alílica, podían o ser atacados por O-5 para formar el bicyclo **149** o sufrir una transferencia de hidruro 1,2 para formar el catión **150**, que posteriormente se cicló para formar **151**.

¹⁶⁰ Medeiros, M.R.; Narayan, R.S.; McDougal, N.T.; Schaus, S.E.; Porco, J.A. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 3222-3225

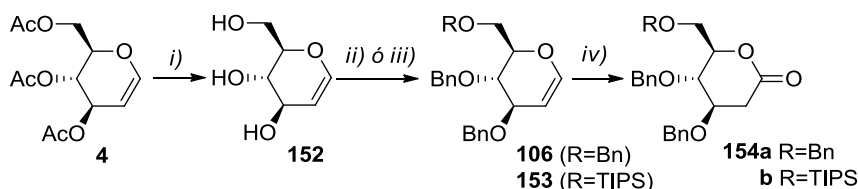
En este capítulo se mostrará nuestra aproximación basada en glicales para lograr diversidad estructural mediante la generación de cationes oxocarbenio alílicos (tipo Ferrier) flanqueados por complejos de dicobalto hexacarbonilo (tipo Nicholas) en la posición C-1 del glical inicial. Como se expondrá a continuación, en este sistema el grupo protector del hidroxilo primario juega un papel importante en el curso de la reacción.

3.2 Síntesis de los materiales de partida.

El sistema sobre el que realizaremos nuestro estudio se puede obtener fácilmente por acoplamiento de un alquino con la lactona derivada del D-glucal. Como grupos protectores para la función hidroxilo nos pareció conveniente emplear los habituales en química de carbohidratos y que fueran estables a la secuencia de reacciones que necesitábamos desarrollar incluyendo el tratamiento con un ácido de Lewis. Así, decidimos comenzar con dos series de compuestos: derivados perbencilados, y derivados que poseían una protección de tipo sililo en el hidroxilo primario.

El paso inicial en la síntesis del alquino consistió en la desacetilación del tri-*O*-acetil-D-glucal, empleando NaOMe en MeOH. El triol **152** resultante fue sometido sin posterior purificación a las condiciones habituales de bencilación (NaH, BnBr) para generar el derivado **106**.

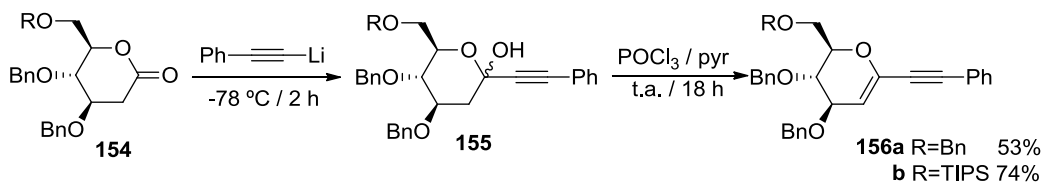
Alternativamente, la diferente demanda estérica de las funciones hidroxilo en el triol **152**, permitió realizar la protección selectiva del alcohol primario como su triisopropilsilil éter y los hidroxilos restantes fueron bencilados obteniéndose el glical diferenciado **153**¹⁶¹.



Esquema 3.7 Síntesis de los glicales de partida *Reactivos y condiciones:* i) NaOMe/MeOH. 3 h, t.a.; ii) NaH/THF 30 min 0 °C luego BnBr/Bu₄NI/THF 18 h, t.a. 86% para **106** (2 etapas); iii) (a) TIPSOTf/2,6-lutidina/DMF, 4 h, t.a.; (b) NaH/THF 30 min 0 °C luego BnBr/Bu₄NI/THF 18 h, t.a. 38% para **153** (tres etapas); vi) PCC/cloruro de etileno, 6 h, 80 °C 37% para **154a**; 44% para **154b**

¹⁶¹ Imai, H.; Oishi, T.; Kikkuchi, T.; Hiram, M. *Tetrahedron Lett.* **2000**, 56, 8451-8460

La siguiente secuencia de reacciones tenía como finalidad introducir la funcionalidad acetilénica buscada. Inicialmente, se oxidó los glicales con clorocromato de piridinio (PCC) siguiendo el método desarrollado por Rollin y Sinaÿ¹⁶² obteniéndose las lactonas correspondientes con rendimientos moderados. El posterior tratamiento a baja temperatura con fenilacetiluro de litio, produjo los hemiacetales **155**, que no fueron aislados, sino directamente deshidratados por reacción con POCl₃ en piridina.



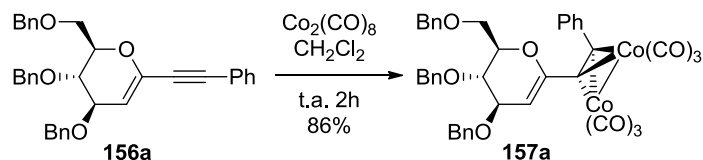
Esquema 3.8 Adición organolítica a las lactonas **154**.

3.3 Reacción de Nicholas con derivados con grupo de tipo bencilo sobre el hidroxilo de C-6.

3.3.1. Reacción de Nicholas con el derivado perbencilado

Disponíamos ya de dos miembros de la familia de 1-C-alquini-glicales y comenzamos evaluando el comportamiento del derivado perbencilado en las condiciones de la reacción de Nicholas.

La formación del correspondiente complejo se llevó a cabo por tratamiento del alquino anteriormente obtenido con octacarbonil dicobalto en CH₂Cl₂ a temperatura ambiente. El complejo **157a**, de color rojo intenso, se purificó por cromatografía en columna sin mayores problemas, obteniéndose con un 86% de rendimiento.

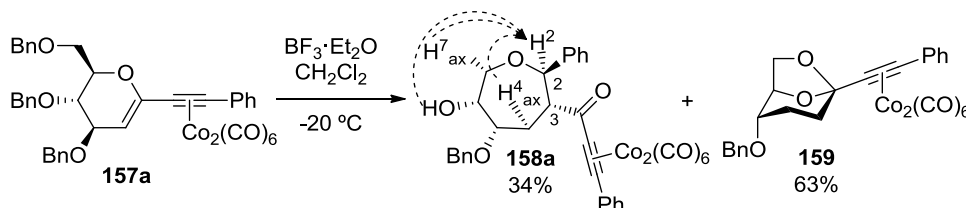


Esquema 3.9 Complejación del glical **156a**.

Los primeros ensayos se llevaron a cabo sobre una disolución del complejo **157a** en diclorometano, que fue enfriada a -20 °C y se le añadieron BF₃·Et₂O (1.2 eq.) como

¹⁶² Rollin, P.; Sinaÿ, P. *Carbohydr. Res.* **1981**, 98, 139-142.

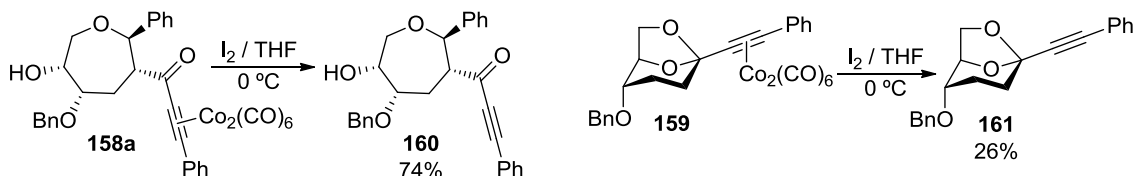
ácido de Lewis y trimetilsililazida (3 eq.) como nucleófilo. Tras dos horas de reacción, se observó la total desaparición del material de partida y la formación de dos nuevos compuestos; los cuales fueron posteriormente identificados como el oxepano **158a**, y el compuesto bicíclico **159**. Similares resultados se obtuvieron al realizar la reacción en ausencia de nucleófilo.



Esquema 3.10 Reacción de Nicholas sobre **157a**.

La asignación estructural de los compuestos **158a** y **159**, se realizó en base a los espectros de RMN de ^1H , ^{13}C , NOE, COSY, HSQC y HMBC. En **158a** la estereoquímica de los nuevos centros estereogénicos sobre C-2 y C-3 se determinó en base al valor de la constante de acoplamiento $J_{2,3} = 10.2$ Hz, indicativo de una disposición trans-diaxial, y a la observación de efectos NOE de H-2 con los protones H-4_{ax}, H-7_{ax} y OH.

Las estructuras propuestas fueron corroboradas por los datos espectroscópicos obtenidos para los productos desprotegidos **160** y **161**, obtenidos por tratamiento con I_2 en THF de los complejos de cobalto **158a** y **159**, respectivamente (Esquema 3.11)

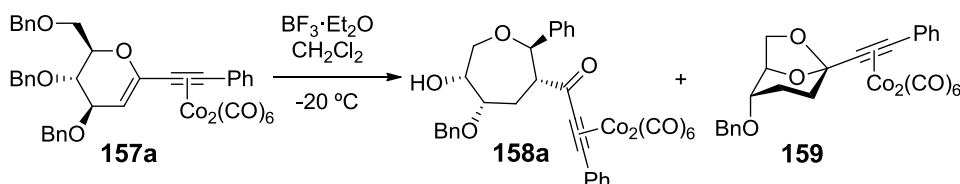


Esquema 3.11 Desmetalación de **158a** y **159**.

Este resultado, por inesperado, nos resultó de interés y procedimos a estudiarlo con más detalle. Comprobamos que cuanto más precauciones para excluir la humedad se tomaban a la hora de llevar a cabo la reacción, mayor era la cantidad de oxepano frente a producto bicíclico, llegando a ser el producto predominante de la reacción

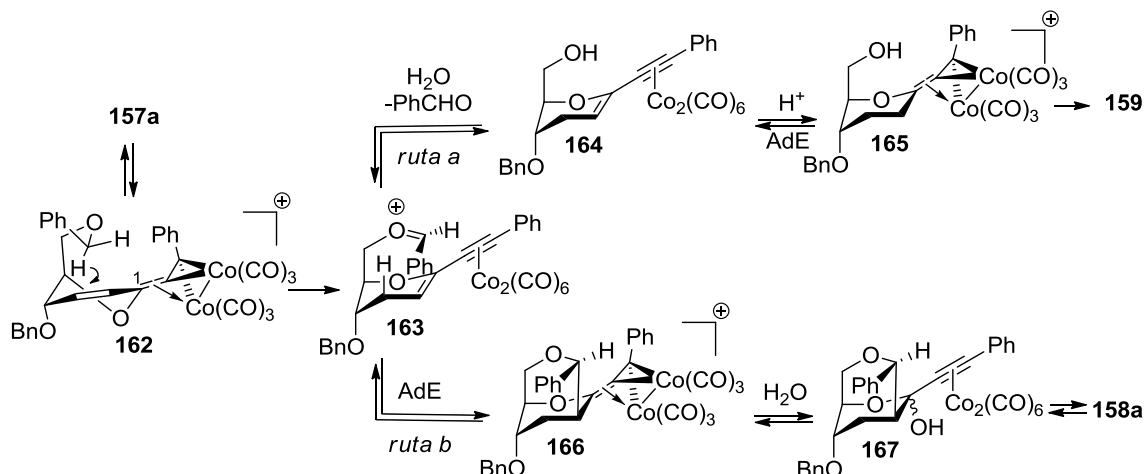
(Tabla 3.1, entradas 1, 2 y 3). Por el contrario, cuando se añadían moléculas de agua al medio de reacción, este resultado se revertía. (Tabla 3.1, Entrada 4).

Tabla 3.1 Síntesis del oxepano **158a** y del biciclo **159**.



	Condiciones	%R 158a	%R 159
1	CH ₂ Cl ₂ anhidro	34%	63%
2	Tamiz molecular bolas 4Å	45%	34%
3	Tamiz molecular polvo 4Å	61%	23%
4	2 equivalentes de H ₂ O	18%	67%

De cara a establecer una hipótesis que englobe los resultados aquí expuestos, lo que planteamos es que una vez formado el catión de Ferrier-Nicholas **162**, éste puede sufrir una transferencia de hidruro desde el grupo protector bencílico en O-6 a la posición catiónica para formar el catión oxocarbenio **163**. En la bibliografía existen ejemplos relacionados de transferencias de hidruro tanto en cationes de tipo Ferrier¹⁶³ como en cationes de tipo Nicholas¹⁶⁴.



Esquema 3.12 Ruta para la formación del oxepano **158a** y del biciclo **159**.

¹⁶³(a) Byerley, A.L.J.; Kenwright, A.M.; Lehmann, C.W.; MacBride, J.A.H.; Steel, P.G. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 193-194 (b) Brimble, M.A.; Brenstrum, T.J. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 1107-1110. (c) Brimble, M.A.; Brenstrum, T.J. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1*, **2001**, 1612-1623.

¹⁶⁴(a) Díaz, D.D.; Ramírez, M.A.; Ceñal, J.P.; Saad, J.R.; Tonn, C.E. Martín, V.S. *Chirality* **2003**, *15*, 148-155. (b) Díaz, D.D.; Ramírez, M.A.; Martín, V.S. *Chem. Eur. J.* **2006**, *12*, 2593-2606. (c) Díaz, D.D.; Betancort, J.M.; Martín, V.S. *Synlett*, **2007**, *3*, 343-359

Por tanto, si bien los grupos bencilo son considerados en química de carbohidratos como el paradigma de grupos protectores permanentes para las funciones hidroxilo, debido a su estabilidad y baja reactividad, en el caso que nos ocupa tienen un papel esencial y determinante en el curso de reacción.

Si hay trazas de agua en el medio (Ruta a), éstas pueden atrapar al catión **163**, formando un hemiacetal que evoluciona perdiendo una molécula de benzaldehído y liberando el hidroxilo primario de **164**; el cual finalmente se adiciona al doble enlace rico en electrones para formar el compuesto bicíclico **159**.

Por otra parte, y alternativamente, el catión también puede ser capturado directamente por el doble enlace rico en electrones del glicial para formar tras hidrólisis el hemiacetal **167**¹⁶⁵ (ruta b); el cual se encuentra en equilibrio con el oxepano **158a**.

En la formación de este compuesto se generan dos nuevos centros estereogénicos, pero sólo se observa la formación de un isómero. La estereoquímica del centro C-3 (Numeración de oxepano, Figura 3.1) está determinada por la geometría del ataque; mientras que la configuración del centro C-2 es debida a que el rotámero **163** está más favorecido que el **163'**; el cual presenta impedimento estérico entre el grupo fenilo y el voluminoso grupo de cobalto-alquinilo.

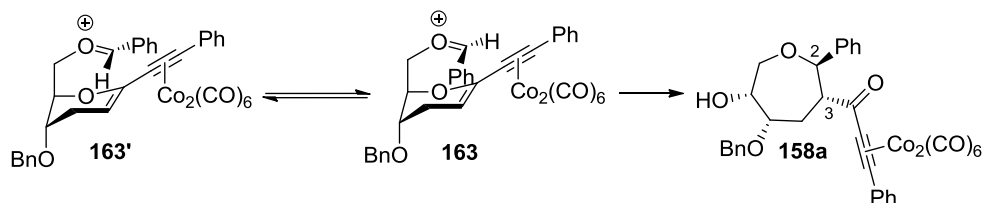
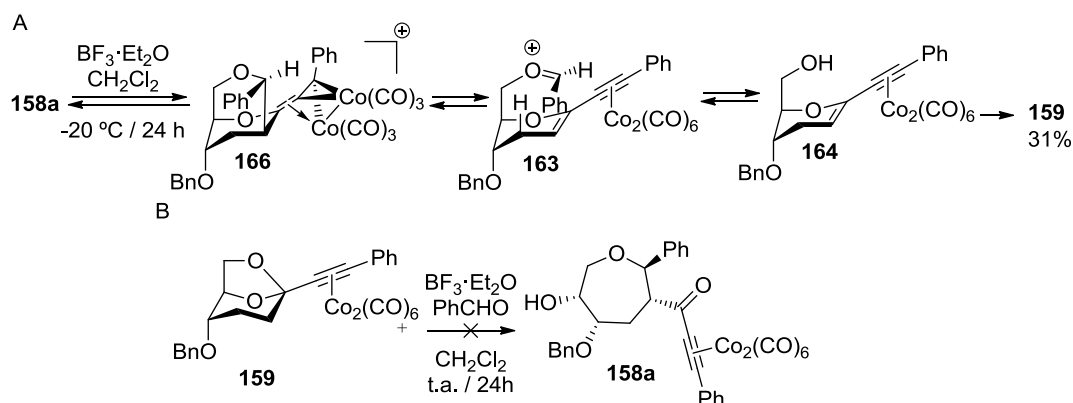


Figura 3.1

Además, cuando se trató el oxepano **158a** con trifluoruro de boro a baja temperatura durante 24 h, se observó que se transformaba en el compuesto bicíclico **159**, el cual fue aislado con un 31% de rendimiento (Esquema 3.13A). Este resultado indica que la formación de este oxaciclo es reversible, a pesar de que esto implica que

¹⁶⁵ En la bibliografía existen otros ejemplos de este tipo de formación de ciclos mediante una secuencia de transferencia de hidruro – ciclación en otros sistemas: (a) Pastine, S.J.; McQuaid, K.M.; Sames, D. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 12180-12181 (b) McQuaid, K.M.; Sames, D. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, 131, 402-403 (c) Juberg, I.D.; Odabachian, Y.; Gagosz, F. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, 132, 3543-3552 (d) Cao, W.; Liu, X.; Wang, W.; Lin, L.; Feng X. *Org. Lett.* **2011**, 13, 600-603 y la referencia 163.

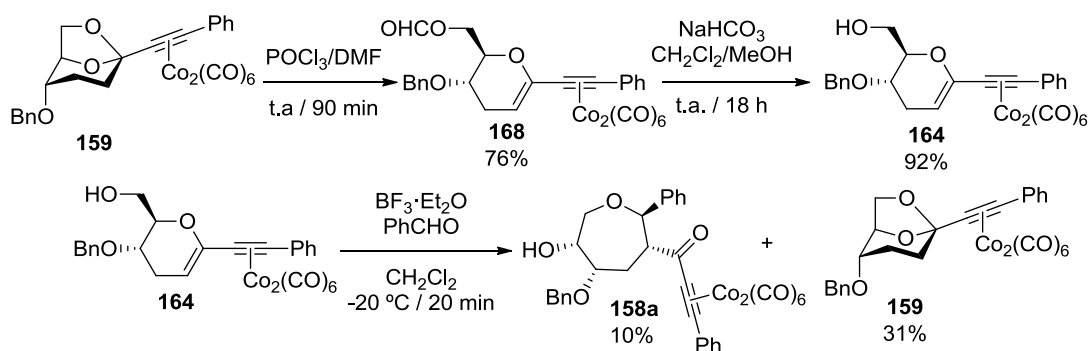
se rompa un enlace carbono-carbono, y que el catión de Nicholas **166** revierta al catión oxocarbenio **163**.



Esquema 3.13 Estudios sobre la reversibilidad de la formación de **158a** y **159**.

Por otra parte, la formación del compuesto bicíclico **159** es irreversible. Cuando este compuesto reacciona con trifluoruro de boro en presencia de benzaldehído, incluso a temperatura ambiente no tiene lugar ninguna reacción (Esquema 3.13B).

Para comprobar si el paso irreversible de la reacción es el ataque del hidroxilo primario al doble enlace, se preparó el producto **164** mediante una reacción de Vilsmeier-Haack sobre el biciclo **159** seguida de desformilación con NaHCO_3 en CH_2Cl_2 / MeOH . Cuando **164** reacciona con benzaldehído en presencia de trifluoruro de boro, junto a un 31% del biciclo **159** se recupera un 10% del oxepano **158a** (Esquema 3.14).



Esquema 3.14 Obtención de **164** y reacción de Prins.

Esta reacción¹⁶⁶ puede ser considerada una ciclación de Prins¹⁶⁷, en la que el alcohol **164** reacciona con el benzaldehído para formar un catión oxocarbenio **163** que posteriormente es atrapado por un doble enlace rico en electrones para formar el oxaciclo **167** correspondiente.

3.3.2 Versión catalítica de la reacción

La evolución más lógica de toda transformación sintética en la que estén involucrados metales de transición es el tratar de disponer de procedimientos eficaces para efectuarla en forma catalítica. La reacción de Nicholas no ha sido ajena a este hecho y se han propuesto un buen número de metales para catalizar la sustitución nucleófila de alcoholes propargílicos¹⁶⁸. Estos incluyen, entre otros, Pd¹⁶⁹, Cu¹⁷⁰, Ru¹⁷¹ y Re¹⁷². En 2005, Campagne y colaboradores describieron la reacción catalizada por Au(III) de derivados propargílicos en presencia de diferentes nucleófilos (alilsilanos, alcoholes, tioles, y aromáticos ricos en electrones) y demostraron que el oro probablemente actúa como un ácido de Lewis promoviendo la formación de un carbocatión propargílico estabilizado¹⁷³. Como sustratos de la reacción fueron también empleados alcoholes que eran simultáneamente propargílicos y alílicos y observaron que la reacción conducía tanto a los productos de sustitución directa (S_N2) como a los de transposición (S_N2')¹⁷⁴. Además sugieren que, no sólo alcoholes, sino también éteres propargílicos pueden ser empleados como sustratos estas reacciones.

¹⁶⁶ Aparecen transformaciones relacionadas en Csuk, R.; Schaade, M.; Krieger, C. *Tetrahedron*, **1996**, 52, 6397-6408 y en la referencia 163.

¹⁶⁷ (a) Pastor, I.M.; Yus, M. *Curr. Org. Chem.* **2007**, 11, 925 (b) Olier, C.; Kaafarani, M.; Gastaldi, S.; Bertrand, M. P. *Tetrahedron* **2010**, 66, 413-445.

¹⁶⁸ Reviews: (a) Kabalka, G.W.; Yao, M.L. *Curr. Org. Synth.* **2008**, 5, 28-32; (b) Miyake, Y.; Uemura, S.; Nishibayashi, Y. *ChemCatChem* **2009**, 1, 342-356; (c) Ljungdahl, N.; Kann, N. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, 48, 642-644; (d) Detz, R.J.; Hiemstra, H.; van Maarseveen, J.H. *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, 6263-6276.

¹⁶⁹ (a) Tsuji, J.; Mandai, T. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1995**, 34, 2589-2612; (b) Marshall, J.A.; Wolf, M.A. *J. Org. Chem.* **1996**, 61, 3238-3239.

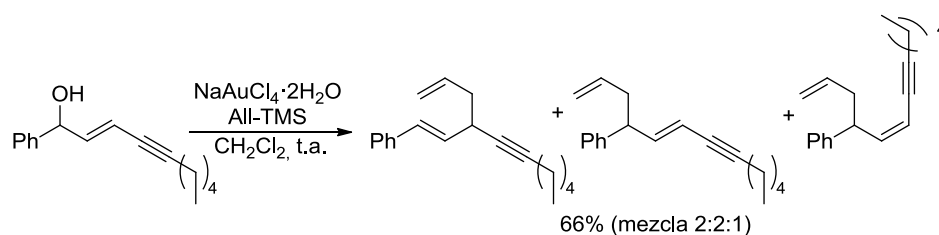
¹⁷⁰ Hattori, G.; Sakata, K.; Matsuzawa, H.; Tanabe, Y.; Miyake, Y.; Nishibayashi, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, 132, 10592-10608.

¹⁷¹ Review: Nishibayashi, Y.; Uemura, S. *Curr. Org. Chem.* **2006**, 10, 135-150.

¹⁷² (a) Sherry, B.D.; Radosevich, A.T.; Toste, F.D. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 6076-6077; (b) Luzung, M.R.; Toste, F.D. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 15760-15761; (c) Ohri, R.V.; Radosevich, A.T.; Hrovat, K.J.; Musich, C.; Huang, D.; Holman, T.R.; Toste, F.D. *Org. Lett.* **2005**, 7, 2501-2504; (d) Kennedy-Smith, J.J.; Young, L.A.; Toste, F.D. *Org. Lett.* **2004**, 6, 1325-1327.

¹⁷³ Georgy, M.; Boucard, V.; Campagne, J.-M. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 14180-14181.

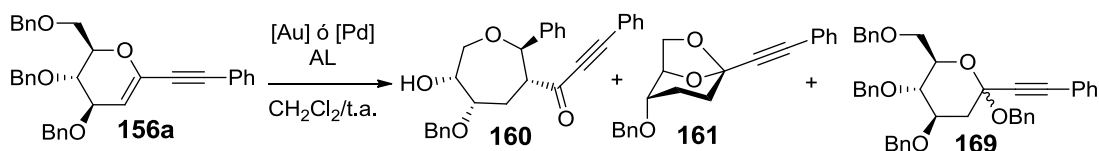
¹⁷⁴ Debleds, O.; Gayon, E.; Vranck, E.; Campagne, J.-M. *Beilstein J. Org. Chem.* **2011**, 7, 866-877.



Esquema 3.15 Sustitución propargílica catalizada por oro de sustratos alílicos / propargílicos

Estos precedentes, nos llevaron a plantearnos el aplicar este tipo de activación catalítica a nuestro glicol desmetalado y a evaluar si podía constituir una alternativa a la reacción de Nicholas estequiométrica. Para ello se ensayaron una serie de catalizadores de Pd(II), Au(I) y Au(III) como reactivos únicos o bien en combinación con activadores. Los resultados obtenidos se exponen en la Tabla 3.2:

Tabla 3.2. Versión catalítica de la reacción de Ferrier-Nicholas



	Condiciones	t	%R 160	%R 161	%R 169	%R 156a
1	AuCl(PPh) ₃ (5%)	>24h	-	-	-	100%
2	NaAuCl ₄ (5%)	>24h	-	-	-	100%
3	PdCl ₂ (5%)	>24h	-	-	-	100%
4	AuCl(PPh) ₃ (5%) BF ₃ ·Et ₂ O (1.2eq) ^a	10min	-	-	-	-
5	AuCl(PPh) ₃ (5%) AgOTf (10%)	3días	-	16%	11%	10%
6	NaAuCl ₄ (5%) AgOTf (10%)	30min	-	34%	8%	4%
7	PdCl ₂ (5%) AgOTf (10%)	5h	4%	40%	8%	6%
8	AuCl(PPh) ₃ (6%) AgOTf (5%)	2 h	-	31%	6%	3%
9	PdCl ₂ (6%) AgOTf (5%)	2.5 h	1%	detectado	12%	8%
10	PdCl ₂ (5%) InCl ₃ (10%)	3 h	-	-	14%	16%
11	Pd(OAc) ₂ (5%) AgOTf (10%)	24 h	-	-	33%	10%
12	AgOTf (10%)	24 h	-	-	29%	8%

^a La reacción se llevó a cabo a -20 °C. El sustrato se descomponía rápidamente.

En primer lugar se observó que ninguno de los catalizadores empleados, por si mismos son capaces de activar el sistema. Se requiere la adición de un activador adicional para que se observe reacción (Tabla 3.2, Entradas 1-3). La adición de $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ conlleva la descomposición del material de partida, a pesar de realizarse la reacción a $-20\text{ }^\circ\text{C}$

Al adicionar AgOTf , se observa con todos los catalizadores empleados la formación de mezclas, en las que siempre se recuperaba material de partida, pero además la recuperación de masa no es satisfactoria ($< 50\%$) y siempre se aprecia descomposición. Los catalizadores $\text{AuCl}(\text{PPh})_3$ (Tabla 3.2, Entrada 5), NaAuCl_4 (Tabla 3.2, Entrada 6) y PdCl_2 (Tabla 3.2, Entrada 7) si permitieron la formación del biciclo **161**, con rendimientos de bajos a moderados, demostrando que el proceso permite la formación del carbocatión tipo “Nicholas-Ferrier”; y que además se produce el proceso de transferencia de 1,6-H. Sin embargo, solo en el caso del cloruro de paladio se detectó la formación de una pequeña cantidad de oxepano **160**.

Además, también se observó en todos los casos la formación un nuevo producto que no había sido detectado en el caso de la variación de Nicholas estequiométrica. Se trata del producto **169**, resultante de la adición al doble enlace de una molécula de alcohol bencílico procedente de otra molécula de glucal (fue obtenido como una mezcla de isómeros $\alpha/\beta = 10:1$). Este fue el único producto de reacción, cuando se utilizó exclusivamente el triflato de plata (Tabla 3.2, Entrada 12) o al cambiar a otro ácido de Lewis más suave como el InCl_3 (Tabla 3.2, Entrada 10).

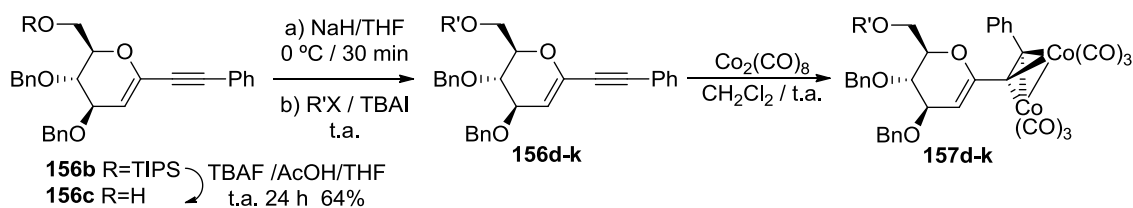
Dado que habíamos probado que el carbocatión sí se formaba, decidimos ensayar la reacción en presencia de un nucleófilo y escogimos *N*-metilpirrol. Los resultados obtenidos aparecen en la Tabla 3.3:

Como en el caso anterior, se observó que en ausencia de ácido de Lewis no hay reacción (Tabla 3.3, Entrada 1) y cuando se añaden activadores, la reacción tiene lugar pero se observa descomposición, limitándose en gran medida los rendimientos de la reacción. La descomposición es mayor a medida que aumenta la temperatura de reacción. Cuando la reacción se lleva a cabo exclusivamente con triflato de plata (Tabla 3.3, Entrada 2) se favorece el proceso de adición al doble enlace pero no se observa la

Ferrier”, la eficacia de las reacciones catalíticas en 1-C-alquinil-glicales hasta el momento no ha sido satisfactoria y requiere una mayor experimentación. Estas reacciones tienen las ventajas de que se eliminan las etapas de complejación y descomplejación de los alquinos y de que se reduce la cantidad de metal al utilizarlo de manera catalítica. Sin embargo, en este punto decidimos continuar con la alternativa de Nicholas estequiométrica ya que en este momento era la que nos había dado mejores resultados.

3.3.3 Reacción de Nicholas con 6-O-bencil- derivados diferentemente sustituidos.

Tabla 3.4 Síntesis de los glicales **157d-k**.

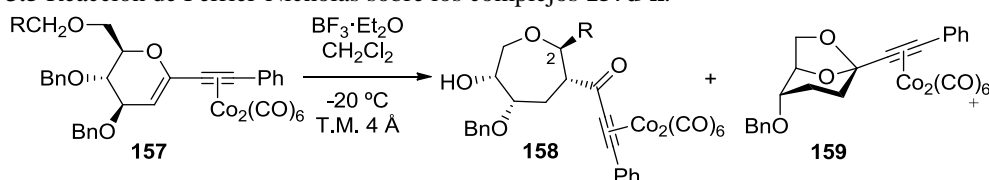


	Producto	R'X	t (h)	%R alquilación	%R complejación
1	157d		72	54%	80%
2	157e		150	56%	77%
3	157f		18	72%	98%
4	157g		18	48%	83%
5	157h		18	78%	76%
6	157i		18	78%	90%
7	157j		18	85%	70%
8	157k		18	71%	70%

Con el fin de estudiar la generalidad de este proceso, decidimos evaluar el comportamiento de otros grupos protectores sobre el hidroxilo de C-6 que pudieran facilitar el proceso de transferencia de hidruro por formación de un carbocatión estabilizado. En este estudio se incluyó, además de derivados bencílicos con diferente densidad de carga, un derivado alílico. Así, para la síntesis se hizo uso del glicol **156b** cuya preparación ya ha sido comentada, que tras desililación y eterificación en las condiciones habituales con HNa y el haluro correspondiente, nos permitió disponer la serie de glicales buscados y mostrados en la Tabla 3.4. La formación de los complejos de cobalto, se llevó a cabo del modo habitual, añadiendo $\text{Co}_2(\text{CO})_8$ a la disolución de los productos **157d-k** en diclorometano. Los rendimientos fueron uniformemente altos (70-98%).

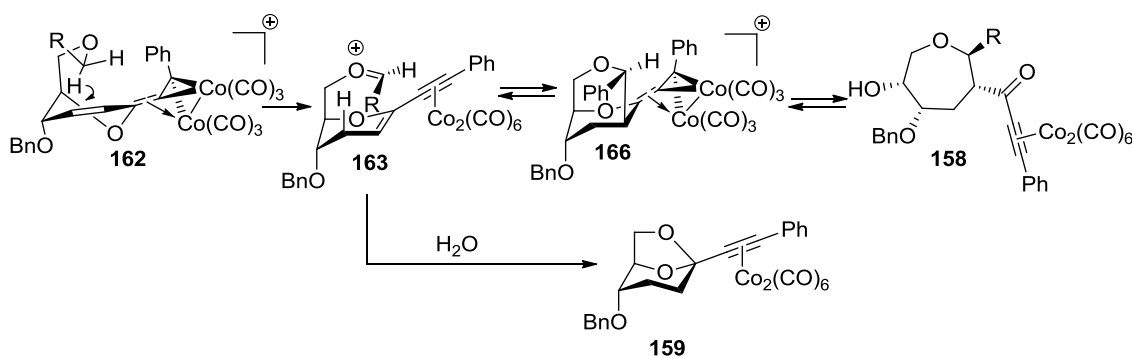
A continuación, se ensayó la reacción de Ferrier-Nicholas sobre los cada uno de los complejos sintetizados, y los resultados se muestran en la Tabla 3.5. Estos experimentos permitieron además estudiar el efecto de los sustituyentes en el anillo aromático en la relación oxepano:biciclo.

Tabla 3.5 Reacción de Ferrier-Nicholas sobre los complejos **157d-k**.



	Sustrato	RCH ₂ O-	%R 158	%R 159	%R Total
1	157d		0 %	79 %	79 %
2	157e		24 %	64 %	88 %
3	157f		38 %	46 %	84 %
4	157g		62 %	30 %	92 %
5	157h		63 %	30 %	93%
6	157i		54 %	24 %	78 %
7	157j		54 %	21 %	75 %
8	157k		44%	50%	94%

En primer lugar se observa que el rendimiento global de la reacción es muy bueno cuando el anillo porta grupos electrodadores (Tabla 3.5, Entradas 1-5) y decae con grupos electroaceptores (Tabla 3.5, Entradas 6-7). Esto, probablemente, es debido a que los sustituyentes electrodadores estabilizan el catión **163** y favorecen la transferencia de hidruro, que es un paso clave para la formación tanto de los oxepanos **158** como del biciclo **159** (Ver el Esquema 3.16).



Esquema 3.16 Efecto de los sustituyentes en la formación de **158** y **159**.

Además se puede observar que en la formación de los oxepanos **158**, los rendimientos disminuyen cuando los sustituyentes son demasiado electrodonadores (Tabla 3.5, Entradas 1-3) o demasiado electroaceptores (Tabla 3.5, Entradas 6 y 7). Esto puede ser debido a que en la formación del oxepano hay dos etapas claves: primero la transferencia de hidruro para formar el catión oxocarbenio **163** y posteriormente la captura del catión por parte del doble enlace, que compite con la hidrólisis del catión. Si el catión **163** está demasiado desestabilizado la transferencia de hidruro no tiene lugar eficazmente, y disminuye el rendimiento. Sin embargo, si está demasiado estabilizado, el equilibrio entre **163** y **166** estará más desplazado hacia la izquierda y será más fácil de hidrolizar para formar el biciclo **159**, por lo que el rendimiento del oxepano **158** también disminuye en este caso.

En este sentido, también se puede advertir que los rendimientos para la formación del biciclo **159** mejoran cuanto más estabilizado esté el catión **163**; ya que por una parte se favorece la transferencia de hidruro que da lugar a su formación, y por otra parte se desfavorece la reacción competitiva de ciclación que da lugar a la formación del oxepano **158**.

Finalmente, el alil derivado **157k** (Tabla 3.5, Entrada 8), en las mismas condiciones de reacción que en los ensayos anteriores, proporcionó el 2-viniloxepano **158k** correspondiente, junto con el biciclo **159**.

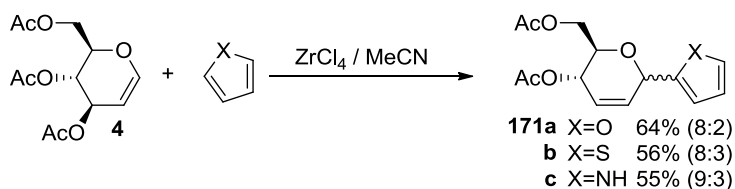
A tenor de los resultados conseguidos, y considerando que compuestos del tipo **157** pueden ser preparados con mucha facilidad a partir de tri-*O*-acetil-D-glucal por la metodología comentada, el proceso aquí descrito representa una ruta estereoselectiva adecuada para la preparación de oxepanos tetrasustituidos¹⁷⁵.

3.4 Reacción de Nicholas con 6-*O*-triisopropilsilil derivados

3.4.1. Reacción de Ferrier-Nicholas de 6-*O*-triisopropilderivados

Esta reactividad inesperada es consecuencia de la presencia de grupos protectores en O6 que pueden generar carbocationes estabilizados mediante una transferencia de hidruro. En ausencia de este tipo de grupos protectores en O-6, y en base a los resultados obtenidos en el capítulo anterior, era de esperar que se pudiese conseguir la entrada del nucleófilo en la molécula de glicál. Nos pareció de interés el evaluar la reactividad del sistema así como la regioquímica y estereoquímica de la reacción al emplear derivados heteroaromáticos, ya que existen datos dispares en la bibliografía sobre la transposición de Ferrier de glicales con este tipo de nucleófilos.

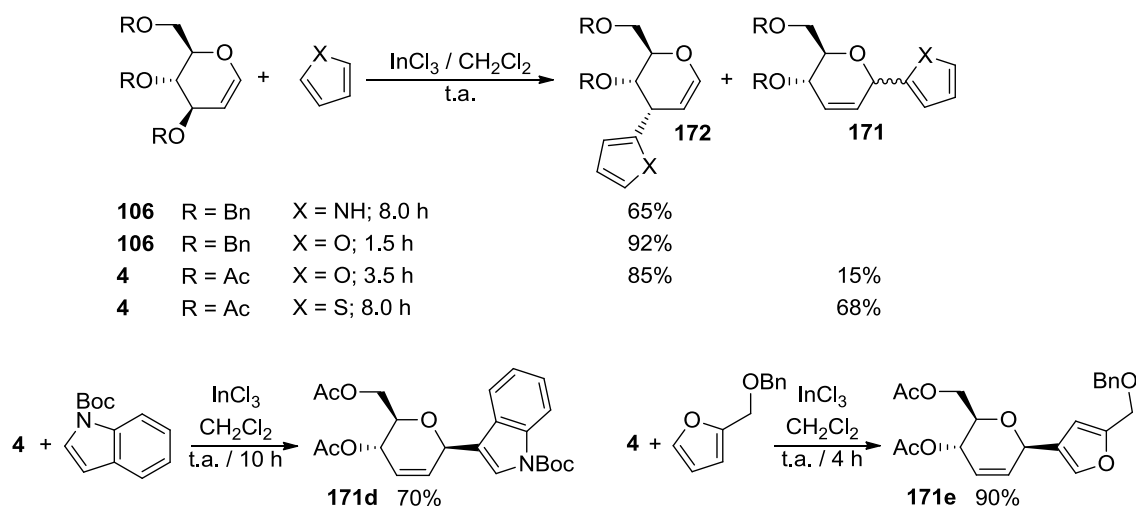
Así, Venkateswarlu y colaboradores estudiaron la reacción a temperatura ambiente entre el tri-*O*-acetil-D-glucal **4** y compuestos heterocíclicos (furano, tiofeno y pirrol), en acetonitrilo y en presencia de ZrCl₄ como activador^{38a}. En este sistema, observaron que se originaba una mezcla diastereomérica de los C-glicósidos **171** en la que dominaba el anómero pseudoaxial ($\alpha/\beta \sim 8:2$).



Esquema 3.17 Reacción de Ferrier sobre **4** con heterociclos activada por ZrCl₄.

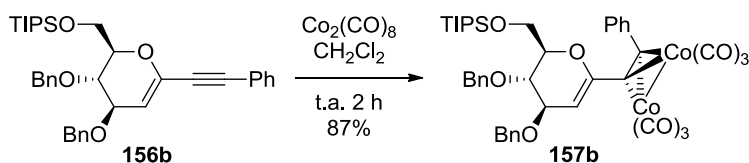
¹⁷⁵ Reviews sobre la síntesis de oxaciclos de siete eslabones: (a) Hoberg, J.O. *Tetrahedron* **1998**, *54*, 12631-12670 (b) Snyder, N.L.; Haines, H.M.; Peczu, M.W. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 9301-9320

Por el contrario, Yadav y colaboradores^{26b} emplearon InCl_3 como catalizador y comprobaron que el curso de la reacción dependía del nucleófilo utilizado. Ellos evaluaron derivados de furano, pirrol, tiofeno e indol. Así, la reacción de tri-*O*-acetil y tri-*O*-bencil-D-glucal, **4** y **106**, con furano y pirrol conducía, regioselectivamente, a los aductos en C-3 en los que se observaba inversión de la configuración. Sin embargo, las reacciones con *N*-Boc indol, 2-benciloximetil-furano, y tiofeno, condujeron a la formación estereoselectiva de los β -C-glicósidos correspondientes. Análogos resultados fueron observados por Gryniewicz y colaboradores¹⁷⁶, quienes describieron la reacción de **4** con furano y tiofeno en presencia de $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ en CH_2Cl_2 , obteniendo una mezcla de regioisómeros.



Esquema 3.18 Reacción de Ferrier sobre **4** y **106** con heterociclos activada por InCl_3 .

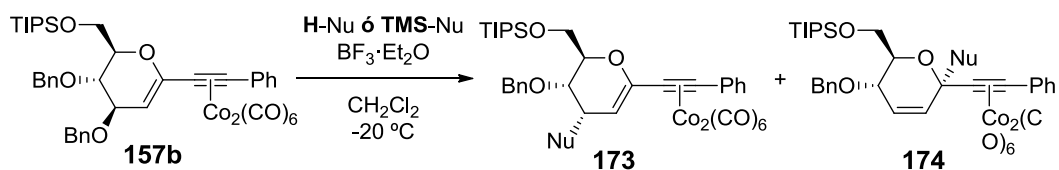
Con estos antecedentes, decidimos evaluar el comportamiento del glicol **157b** que posee un complejo de alquino-dicobalto hexacarbonilo en C-1 y con un grupo protector triisopropilsililo en O6. Este sustrato fue preparado por complejación de **156b** con $\text{Co}_2(\text{CO})_8$ siguiendo el tratamiento habitual, como se muestra en el Esquema 3.19.



Esquema 3.19 Complejación del glicol **156b**.

¹⁷⁶ Gryniewicz, G.; BeMiller, J.N. *Carbohydr. Res.* **1982**, 108, C1-C4.

Tabla 3.6 Sustitución nucleófila sobre el complejo **157b**



	Nucleófilo	t (min)	Producto	%R
1		50		59%
2		10		65%
3		20		57%
4		20		51% ^a
5		80		93%
6		30		58%
7		30		70%
8	TMS-CN	20		76%

^a Esta reacción tuvo lugar a -78 °C

La Tabla 3.6 muestra los resultados obtenidos al tratar este compuesto, a baja temperatura, con $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ y dos equivalentes de C-nucleófilo (heteroarómicos, arenos con sustituyentes electrodonadores, aliltrimetilsilano y trimetilsililcianuro). En todos los casos se observó la rápida desaparición del material de partida y la formación de un único producto de reacción.

Se aprecia que el ataque del nucleófilo se produjo en todos los casos, exceptuando el TMSCN, sobre la posición C-3; formándose los eninos conjugados correspondientes. Estos resultados sugieren que el comportamiento de este catión se ajusta a la reactividad descrita para los cationes alílicos de Nicholas; prevaleciendo sobre una posible reactividad de tipo Ferrier que parece favorece el ataque nucleófilo al carbono anomérico.

En cuanto a la estereoquímica de la reacción, inicialmente se propone la configuración mostrada en la Tabla 3.6 debido a la ausencia de señal NOE entre H-3 y H-5. Como se verá posteriormente, esta configuración será confirmada mediante derivatización de los productos obtenidos.

En el caso del trimetoxibenceno (Tabla 3.6, Entrada 6), tras la elaboración de la reacción sólo se pudo aislar el derivado acíclico **175f**, previsiblemente consecuencia de un ataque nucleófilo en C-3 seguido de una hidratación del doble enlace y apertura del anillo de pirano. (La caracterización de **175f** se llevó a cabo sobre el correspondiente derivado sin cobalto, obtenido por tratamiento del complejo con TBAF en THF, como se hizo con los productos del capítulo anterior). En este caso, y dado que se obtiene un único estereoisómero, se asume que el curso estereoquímico es similar a la del resto de nucleófilos empleados y se postuló la estereoquímica mostrada. Una posible razón para este comportamiento diferencial es que el areno rico en electrones, al donar carga al doble enlace del glicol, favorece su hidratación; y además es previsible que, dado el tamaño del sustituyente, la congestión estérica se alivie por la apertura del anillo.

La única excepción encontrada en el curso de la reacción fue en el ensayo en el que se utilizó cianuro de trimetilsililo como nucleófilo (Tabla 3.6, Entrada 8). En este caso se obtuvo, con total regio y estereoselectividad, el producto de ataque a la posición anomérica **174h**. Dado que no se pudo probar la estereoquímica de este compuesto, se

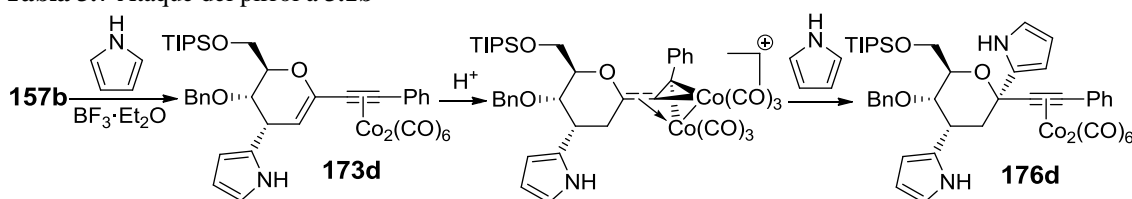
presupuso que el grupo alquil cobalto adopta la posición ecuatorial para minimizar el impedimento estérico¹²⁶.

En base a los resultados obtenidos, en este apartado se ha demostrado la viabilidad de la reacción de Nicholas para sintetizar glicales que poseen residuos heteroaromáticos de distinta naturaleza en la posición C-3. La reacción además es altamente regio y estereoselectiva.

3.4.2 Reacción de tres componentes sobre 6-*O*-triisopropilsilil derivados

La reacción de Nicholas de los 6-*O*-sililderivados del glicial había conducido hasta este momento a los productos de sustitución en C-3. Sin embargo, cuando se utilizó el pirrol como nucleófilo (Tabla 3.6, Entrada 4), es de destacar que la reacción se tuvo que realizar a -78 °C. Este cambio de temperatura vino motivado por la observación de que a mayores temperaturas se apreciaba la formación de un producto secundario en el que se habían incorporado dos moléculas de pirrol, y que fue caracterizado como el derivado **176d**.

Tabla 3.7 Ataque del pirrol a **3.1b**



	T (°C)-	t (min)	%R 173d	%R 176d
1	-78	20	-	51%
2	-50	10	34%	29%
3	-20	15	48%	15%
4	0	1	Descomposición	

En el espectro de ¹H RMN se pudo observar que el ataque al carbono anomérico se produce sobre la posición C-2 del pirrol, ya que se observa la señal característica del grupo NH a un desplazamiento químico de 9.00 ppm, así como las señales del resto de hidrógenos del pirrol a 6.56 ppm (C-5); 6.11 ppm (C-4) y 6.08 (C-3). Por otra parte, se

observa un efecto NOE entre el grupo NH de este pirrol y el hidrógeno unido a la posición C-5 del carbohidrato¹⁷⁷, lo que sugiere la estereoquímica propuesta para **176d**.

Se llevaron a cabo ensayos a distintas temperaturas (entre 0 y -78 °C) y se observó que a medida que aumentaba la temperatura de reacción, se incrementaba la proporción del producto de doble incorporación, alcanzando el rendimiento máximo a la temperatura de -20 °C. Así, se obtenía una mezcla cercana a 1:1 a -50 °C y es el producto dominante de la mezcla de reacción a -20 °C.

Estos resultados reflejan que una vez generado el catión de Ferrier-Nicholas a -78 °C, se produce su captura en C-3 por el pirrol, pero que el enino **173d** es susceptible de continuar reaccionando. Es digno de mención que, de todos los nucleófilos ensayados con nuestro sistema, el pirrol fue el único en el que se observó este comportamiento

Las reacciones de adición electrofílica sobre dobles enlaces ricos en electrones están ampliamente documentadas y transcurren con relativa facilidad en el caso de glicales alquilados. La presencia en posición contigua del complejo de hexacarbonildicobalto en **173d** debe favorecer todavía más la reacción al estabilizar el carbocatión generado tras la adición del electrófilo al doble enlace¹⁷⁸.

Es de destacar que la subestructura de pirrol es de gran interés ya que es muy abundante en la naturaleza¹⁷⁹, forma la subunidad característica del grupo hemo, de la clorofila, de los pigmentos biliares o de la vitamina B12¹⁸⁰. También se encuentra presente en muchos productos farmacéuticos destacando el agente hipocolesterolémico Lipitor¹⁸¹, o el agente antiinflamatorio amtolmetina¹⁸². Los C-glicósidos de pirroles

¹⁷⁷ En el espectro NOESY esta señal cae en un multiplete formado por el metileno del grupo bencilo, H-6 y H-5. Se piensa que esta señal se debe a H-5 porque el resto de los hidrógenos del mutiplete están situados demasiado lejos del grupo NH para producir efecto NOE.

¹⁷⁸ Smit, W.A.; Caple, R.; Smoliakova, I.P. *Chem. Rev.* **1994**, 97, 2359-2382.

¹⁷⁹ Algunos ejemplos de aislamiento y síntesis de productos naturales que contienen pirrol: (a) Fürstner, A.; Szillat, H.; Gabor, B.; Mynott, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, 120, 8305-8314; (b) Umeyama, A.; Ito, S.; Yuasa, E.; Arihara, S.; Yamada, T. *J. Nat. Prod.* **1998**, 61, 1433-1434; (c) Jones, T. H.; Flournoy, R. C.; Torres, J. A.; Snelling, R. R.; Spande, T. F.; Garraffo, H. M. *J. Nat. Prod.* **1999**, 62, 1343-1345; (d) Assmann, M.; Zea, S.; Köck, M. *J. Nat. Prod.* **2001**, 64, 1593-1595; (e) Grube, A.; Köck, M. *J. Nat. Prod.* **2006**, 69, 1212-1214; (f) Grube, A.; Lichte, E.; Köck, M. *J. Nat. Prod.* **2006**, 69, 125-127.

¹⁸⁰ Sundberg, R. J. In *Comprehensive Heterocyclic Chemistry II*, Vol. 4; Katritzky, A. R.; Rees, C. W.; Scriven, E. F. V., Eds.; Elsevier: Amsterdam, **1996**, 380-382, 431.

¹⁸¹ Roth, B. D. US Patent 4681893, **1987**; *Chem. Abstr.* **1987**, 107, 198087.

¹⁸² Anzalone, S. Eur. Patent Appl. 0755679, **1997**; *Chem. Abstr.* **1997**, 126, 139884.

también se han identificado como estructuras de interés¹⁸³.

En consecuencia, decidimos aprovechar esta mayor reactividad del pirrol y ensayar su incorporación sobre los productos **173** cuya síntesis ha sido discutida en el apartado anterior y que se encuentran recogidos en la Tabla 3.6. También se ensayó la reacción sobre el compuesto **168**, obtenido mediante la apertura del biciclo **159** en condiciones de Vilsmeier, como se muestra en el esquema 3.14. El tratamiento de los complejos **173** y **166** con 1.2 eq. de pirrol y 1.2 eq. de $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ a -20°C en CH_2Cl_2 permitió la formación de los productos que se representan en la Tabla 3.8.

La estructura de estos nuevos productos de reacción se demostró inequívocamente mediante experimentos de 2D-RMN. Por ejemplo, en el espectro NOESY de **176g** se observa la correlación entre el grupo NH del pirrol y H-5, lo que demuestra la disposición axial del heterociclo. Además se pudo confirmar la configuración de la posición C-3 gracias a la correlación entre H-1'' del alilo y H-5. Por otra parte, debido a la correlación entre H-2 y H-5, se pudo averiguar que el anillo tiene conformación de bote, lo que disminuye el impedimento estérico entre los sustituyentes alilo y pirrol. También se observa la correlación entre este H-2 y el grupo NH del pirrol.

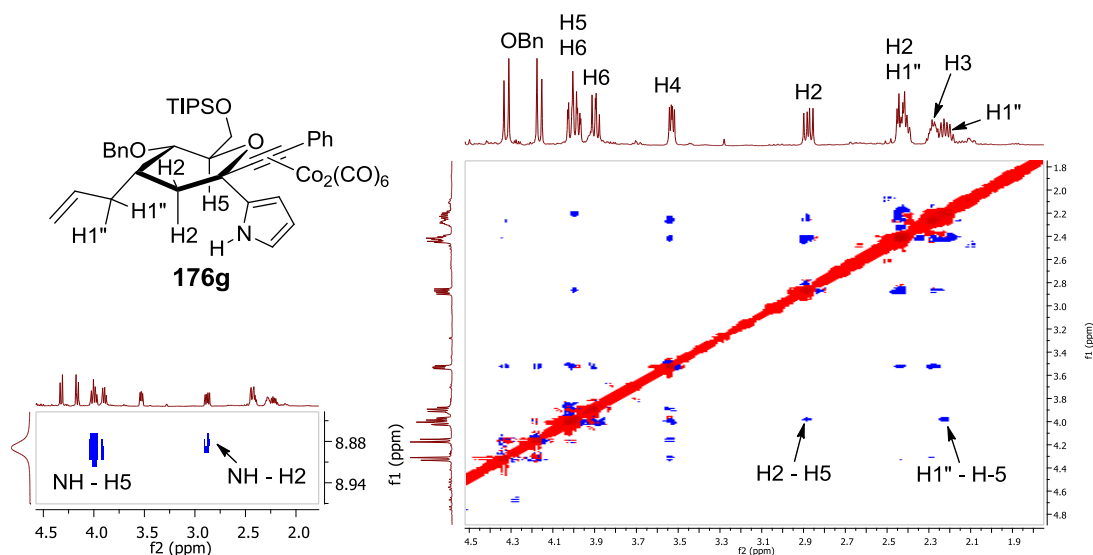
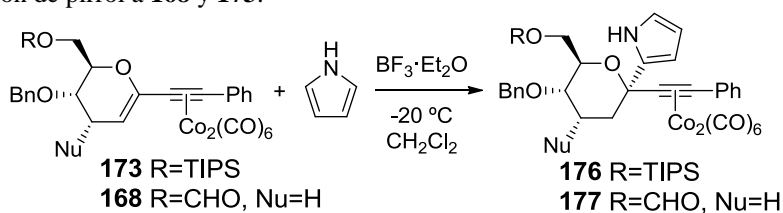


Figura 3.3 Estereoquímica y NOESY de **176g**.

¹⁸³ Armitt, D.J.; Banwell, M.G.; Freeman, C.; Parish, C.R. *J. Chem. Soc., Perkin Trans I*, **2002**, 1743-1745.

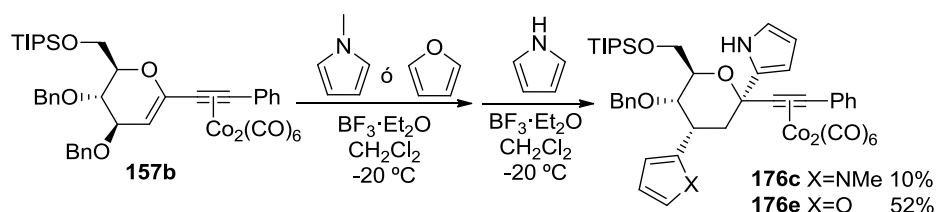
Tabla 3.8 Adición de pirrol a **168** y **173**.

	Sustrato	t (min)	Producto	%R
1	 173a	30	 176a	34%
2	 173b	72 h (t.a.)	 176b	11% ^a
3	 173c	30	 176c	36%
4	 173e	60	 176e	69%
5	 173g	10	 176g	74%
6	 168	60	 177	53%

^a Si se sustituye el $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ por TPHB se obtiene un 20% de rendimiento de **176b** tras 6 h de reacción a -20°C

Es de destacar que aquellos sustratos que poseen un núcleo de pirrol o indol presente en la molécula (Tabla 3.8, Entradas 1-3), resultan en rendimientos bajos de reacción, probablemente por su inestabilidad al medio ácido¹⁸⁴.

Con el fin de hacer más eficiente el proceso, decidimos ensayar la reacción directa de los tres componentes: glucal, nucleófilo y pirrol. Dado que el pirrol es el más reactivo y además para el objetivo que buscábamos debía ser el último en reaccionar, optamos por un procedimiento del tipo “one-pot secuencial”. En este sentido, se hizo reaccionar en primer lugar el complejo **157b** con *N*-metilpirrol o furano, en presencia de 1.2 equivalentes de trifluoruro de boro y, cuando se apreció la total desaparición del material de partida por cromatografía en capa fina, se añadió el pirrol junto con otros 1.2 equivalentes de trifluoruro de boro. Los correspondientes productos **176c** y **176e** se obtuvieron con rendimientos moderados del 10 y 52%, con lo que se demuestra la viabilidad de la propuesta así como el potencial que posee la reacción de Nicholas-Ferrier para la formación de nuevos enlaces carbono-carbono, con la consiguiente introducción de diversos nucleófilos sobre el glicial de partida.

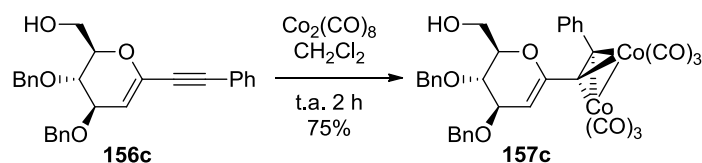


Esquema 3.20 Síntesis one-pot de los compuestos **176c** y **176e**

3.5 Reacciones con el hidroxilo primario desprotegido.

Una de las aplicaciones más extendidas de la reacción de Nicholas la constituye la captura intramolecular de grupos hidroxilo, para la obtención de anillos oxigenados de tamaño variable. Por ello, decidimos ensayar la reacción de Nicholas-Ferrier sobre el complejo **157c**, libre de grupos protectores en el hidroxilo primario y en ausencia de nucleófilos externos. La síntesis de este compuesto se realizó a partir de **156c** por tratamiento con $\text{Co}_2(\text{CO})_8$ en CH_2Cl_2 siguiendo el método habitual de complejación.

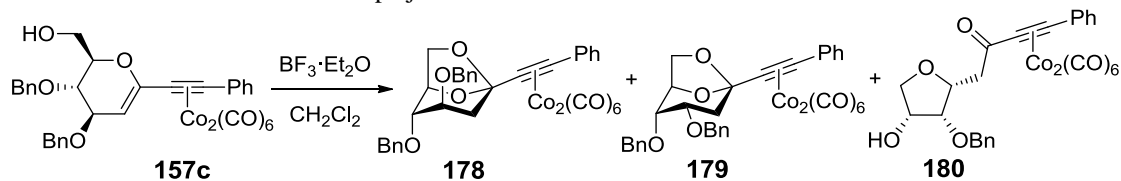
¹⁸⁴ Schmuck, C.; Rupprecht, D. *Synthesis* **2007**, 3095-3110.



Esquema 3.21 Complejación del glicial **156c**.

Con este fin, tratamos el complejo **157c** con trifluoruro de boro a baja temperatura y estudiamos los productos formados. Así, se observó la formación de tres productos de reacción, que fueron identificados como los compuestos bicíclicos, **178** y **179**, y el tetrahidrofurano sustituido, **180**. Además se observó que la relación entre los distintos productos dependía del tiempo de reacción, de tal forma que la formación de los compuestos bicíclicos estaba favorecida a tiempos cortos de reacción (Tabla 3.9 entrada 1) mientras que a tiempos más prolongados se favorecía la formación del tetrahidrofurano **179** (Tabla 3.9, Entrada 2).

Tabla 3.9 Reacciones sobre el complejo **157c**.

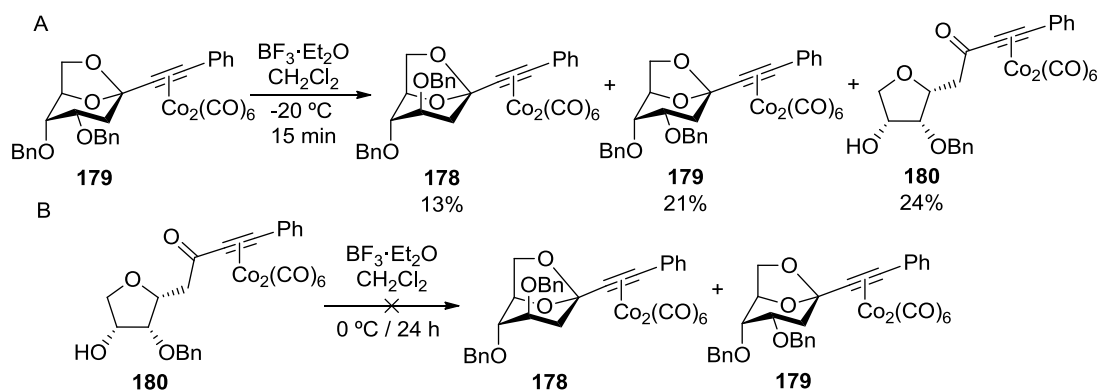


	T (°C)	t (min)	%R 178	%R 179	%R 180
1	-20	15	32%	15%	36%
2	-20	45	16%	10%	70%

Los resultados sugieren que los biciclos **178** y **179** probablemente sean productos cinéticos de la reacción mientras que el tetrahidrofurano **180** es el producto termodinámico.

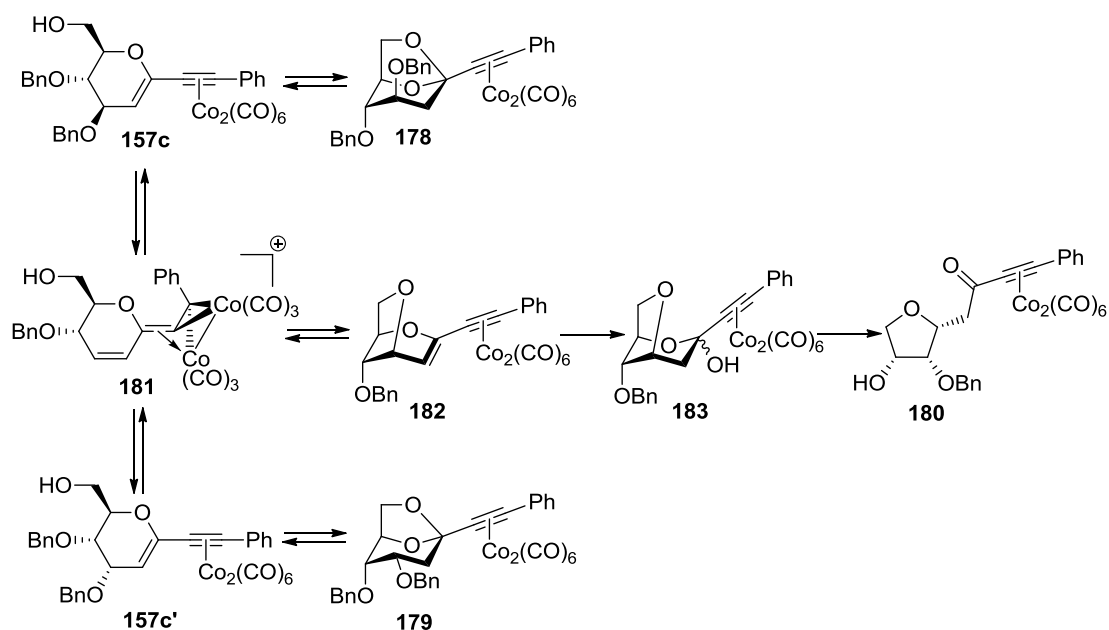
La formación de los biciclos tiene, por tanto, que ser reversible, y para confirmar este hecho, se realizó un ensayo tomando como material de partida el biciclo **179**. La reacción condujo de nuevo a una mezcla de los tres productos comentados anteriormente, demostrando así la reversibilidad de la formación de **179** (Esquema 3.22A).

También se estudió la reversibilidad de la formación del tetrahidrofurano **180** y se observó que, incluso a temperaturas mayores, no tiene lugar reacción alguna, demostrando así que la formación de **180** es irreversible (Esquema 3.22B).



Esquema 3.22 Estudios de la reversibilidad de la formación de **179** y **180**.

De cara a establecer una ruta que englobe los resultados aquí expuestos, sería conveniente tener presentes los posibles equilibrios entre las diferentes especies.

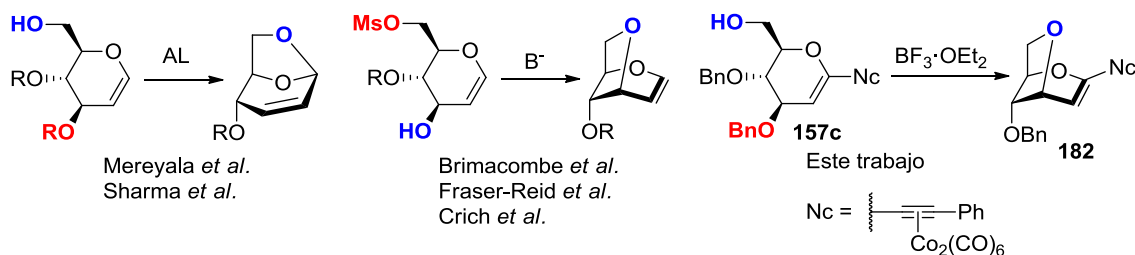


Esquema 3.23 Formación de los productos **178**, **179** y **180**.

Cuando el glucal **157c** se activa con trifluoruro de boro, lo primero que debe ocurrir es la formación del catión de Ferrier-Nicholas **181**. Puede tener lugar entonces

una epimerización del sustituyente en la posición C-3 del material de partida para generar el derivado del alal **157c'**. Ambos glicales, **157c** y **157c'**, pueden sufrir la adición del hidroxilo primario al doble enlace rico en electrones para formar los biciclos **178** y **179** respectivamente. Este ataque es análogo al que tiene lugar para formar el compuesto bicíclico **159** aunque, en este caso, es reversible.

Por su parte, el catión de Ferrier-Nicholas **181** también puede ser capturado por el hidroxilo primario para formar el derivado 3,6-anhídrido **182**. La regioquímica de esta reacción es interesante, ya que en los escasos trabajos en los que se ha empleado una reacción intramolecular de Ferrier se originan los 1,6-anhídrido derivados, resultantes del ataque del hidroxilo al carbono anomérico¹⁸⁵. Para la obtención de 3,6-anhídrido derivados en glicales, en la bibliografía siempre se emplean procedimientos basados en el ataque nucleófilo en medio básico de un hidroxilo libre en C-3 sobre el C-6 que posee un grupo saliente adecuado (6-*O*-tosilglicales)¹⁸⁶.



Esquema 3.24 Formación de 1,6 y 3,6 anhídridos de glicales en la bibliografía.

En el medio de reacción, el doble enlace del biciclo **182** se hidrata para formar el hemiacetal **183**, el cual se abre para formar el tetrahydrofurano **180**. Esta hidratación y posterior apertura del hemiacetal es similar a la que tiene lugar en la formación de los oxepanos **158** (Ver Esquema 3.11); aunque en este caso la apertura es irreversible, posiblemente debido a que, en este compuesto, la cetona está en una cadena alifática lo que dificulta que sea atacada por el hidroxilo al no tener una conformación lo suficientemente rígida.

¹⁸⁵ (a) Mereyala, H.B.; Venkataramanaiah, K.C.; Dalvoy V.S. *Carbohydr. Res.* **1992**, 225, 151-153 (b) Sharma, G.V.M.; Kamanalah, K.C.V.; Kristumdu, K. *Tetrahedron Asymmetry* **1994**, 5, 1905-1908.

¹⁸⁶ (a) Brimacombe, J.S.; Da'aboul, I.; Tucker, I.C.N. *Carbohydr. Res.* **1971**, 19, 276-280. (b) Fraser-Reid, B.; Kelly, D.R.; Tulshian, D.B.; Ravi, P.S. *J. Carbohydr. Chem.* **1983**, 2, 105-114. (c) Crich, D.; Ritchie, T.J. *Carbohydr. Res.* **1990**, 197, 324-326.

Tetrahidrofuranos oxigenados con una cadena lateral adicional, similares a la estructura de **180**, se han empleado en la síntesis de estructuras anfifílicas¹⁸⁷, y como intermedios en la síntesis de inhibidores de glicosidasas¹⁸⁸, y de análogos de la isosorbida (indicados en la prevención de la angina de pecho) que poseen actividad citotóxica, citostática, y antiviral¹⁸⁹.

3.6 Otras transformaciones

Hasta el momento, el sistema de 1-*C*-alquinil-glicol, nos ha permitido obtener un número apreciable de esqueletos diferentes. Sin embargo, con el fin de obtener mayor diversidad estructural utilizando transformaciones que se beneficien de la presencia del complejo de alquinil-cobalto en nuestras moléculas, decidimos someter a algunos de los oxepanos sintetizados previamente a reacciones adicionales que nos permitieran incrementar más aun la diversidad de los esqueletos generados. Se evaluaron dos tipos de transformaciones:

3.6.1 Reacción de Pauson-Khand¹⁹⁰

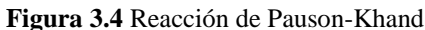
Pocas transformaciones químicas añaden en un solo paso tanta complejidad molecular como este proceso. La reacción es formalmente una cicloadición [2+2+1] en la que un triple enlace, uno doble y una molécula de monóxido de carbono forman una ciclopentenona. Esto implica la formación de tres nuevos enlaces carbono-carbono y uno o dos ciclos según se trate de la versión inter- o intra-molecular. Por otro lado, la reacción proporciona ciclopentenonas, un bloque que fácilmente puede transformarse en ciclopentanos altamente funcionalizados, frecuentes en numerosos productos de interés biológico.

¹⁸⁷ Ejiyar, S.; Saluzzo, C.; Massoui, M.; Amouroux, R.; Terry, N.; Coleman, A. W. *J. Phys. Org. Chem.* **2001**, *14*, 1–10.

¹⁸⁸ Guillarme, S.; Behr, J.B.; Bello, C.; Vogel, P.; Saluzzo, C. *Bioorg. Chem.* **2010**, *38*, 43-47.

¹⁸⁹ Giovanninetti, G.; Cavrini, V.; Garuti, L.; Roveri, P.; Amorosa, M.; Gaggi, R.; Defaye, J. *Eur. J. Med. Chem.* **1980**, *15*, 23-27.

¹⁹⁰ Reviews: (a) Strübing, D.; Beller, M. *Top. Organomet. Chem.* **2006**, *18*, 165-178; (b) Habermann, J. *Curr. Org. Chem.* **2010**, *14*, 1139-1152; (c) Lee, H.W.; Kwong, F.Y. *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 789-811.



The reaction scheme illustrates the synthesis of a functionalized cyclopentadienone. It begins with a cobalt complex featuring a bicyclic structure with substituents R^1 and R^2 , coordinated to three carbonyl groups ($(OC)_3Co$). This complex undergoes a series of transformations: first, a carbonyl group is lost ($-CO$), followed by the addition of an alkene ($R^3-CH=CH-R^4$). The resulting intermediate then undergoes further transformations involving cobalt species, including $(OC)_3Co$, $(OC)_2Co$, and $(OC)Co$, ultimately leading to the formation of a functionalized cyclopentadienone product with substituents R^1 , R^2 , R^3 , and R^4 .

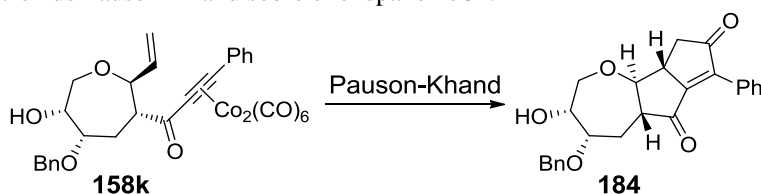
Los esfuerzos por acelerar la reacción se han basado en el empleo de *N*-óxidos de aminas para la promoción de la reacción a bajas temperaturas¹⁹². Los *N*-óxidos actúan abstrayendo un carbonilo del complejo, lo que provoca una vacante de coordinación que es ocupada por la olefina¹⁹³. La labilización de un ligando carbonilo se ha conseguido también mediante el empleo de otros aditivos como aminas. Por ejemplo, el empleo de ciclohexilamina como promotor ha permitido la obtención de los

¹⁹³Shen, J.; Gao, Y.; Shi, Q.; Basolo, F. *Organometallics*, **1989**, 8, 2144-2147.

compuestos cíclicos deseados, con rendimientos excelentes en cortos tiempos de reacción¹⁹⁴.

Lógicamente, el sustrato sobre el que ensayar la reacción fue el oxepano **158k**, que posee un grupo vinilo necesario en la reacción de Pauson-Khand. La principal dificultad en la aplicación de la reacción de Pauson-Khand sobre este sustrato podía residir en la presencia de un alquino conjugado a una cetona, y por tanto deficiente en electrones¹⁹⁵; y que presentaba un triple enlace impedido estéricamente, al no ser un alquino terminal¹⁹⁶. Decidimos comenzar aplicando las mejores condiciones descritas para complejos de características similares.

Tabla 3.10 Reacción de Pauson-Khand sobre el oxepano **158k**.



	Método	t (min)	%R 184
1	CyNH ₂ reflujo	5	0%
2	NMO/CH ₂ Cl ₂ /0 °C	15	9%
3	NMO·H ₂ O/CH ₂ Cl ₂ /0 °C	30	20%
4	TMANO/ CH ₂ Cl ₂ /0 °C	60	7%
5	TMANO·2H ₂ O/ CH ₂ Cl ₂ /t.a.	30	9%
6	TMANO·2H ₂ O/ CH ₂ Cl ₂ /0 °C	60	36%
7	TMANO·2H ₂ O/ CH ₂ Cl ₂ /-20 °C	60	49%

Así, en primer lugar se ensayó la reacción térmica^{196a} activada por una amina primaria disolviendo el sustrato en ciclohexilamina a reflujo (Tabla 3.10, entrada 1). Sin embargo ante estas condiciones el sustrato se descomponía rápidamente. Se evaluaron entonces otros promotores incluyendo *N*-óxidos de amina terciaria anhidros¹⁹⁷ como el

¹⁹⁴ Sugihara, T.; Yamada, M.; Ban, H.; Yamaguchi, M.; Kaneko, C. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1997**, 36, 2801-2804.

¹⁹⁵ Reacciones de Pauson-Khand en alquinos deficientes en electrones aparecen en: Krafft, M.E.; Romero, R.H.; Scott, I.L. *J. Org. Chem.* **1992**, 57, 5277-5278;

¹⁹⁶ Reacciones de Pauson-Khand en alquinos internos aparecen en: (a) Fonquerrna, S.; Moyano, A.; Pericàs, M.A.; Riera, A. *Tetrahedron*, **1995**, 51, 4239-4254; (b) Sugihara, T.; Yamada, M.; Yamaguchi, M.; Nishizawa, M. *Synlett* **1999**, 771-773; (c) Adrio, J.; Rodríguez Rivero, M. Carretero, J.C. *Chem. Eur. J.* **2001**, 7, 2435-2448; y en la referencia 195.

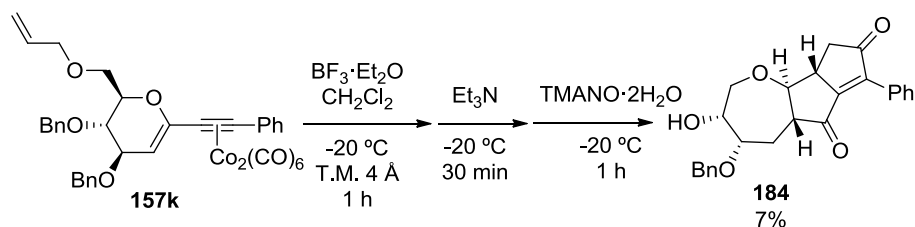
¹⁹⁷ El NMO anhidro es comercial. El TMANO anhidro se preparó según Soderquist, J.A.; Anderson, C.L. *Tetrahedron Lett.* **1986**, 27, 3961-3962.

NMO y el TMANO. En ambos casos se logró aislar el producto tricíclico, aunque con bajo rendimiento.

Existen precedentes en la literatura que plantean que la utilización de reactivos anhidros, si bien son más eficaces para alquinos poco reactivos, pueden facilitar procesos de descomposición o de descomplejación. En estos casos, la utilización de los correspondientes reactivos hidratados ($\text{NMO} \cdot \text{H}_2\text{O}$ ¹⁹⁵ $\text{TMANO} \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ ^{196c}) puede contribuir a hacer los procesos más eficientes. De hecho, al repetir los experimentos ya ensayados para los reactivos anhidros con los correspondientes reactivos en forma de hidratos, se observó una mejora del rendimiento químico (comparar Tabla 3.10, entradas 2-3 y 4-6 respectivamente). También comprobamos que se obtenían mejores rendimientos al disminuir la temperatura de reacción.

A la vista de todos los resultados recogidos en la Tabla 3.10, se puede concluir que el $\text{TMANO} \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ resultó ser el mejor activador para nuestro sustrato, en especial cuando la reacción se efectúa a -20°C .

Por otro lado, nos planteamos si sería posible realizar la secuencia de reacciones Nicholas/Pauson-Khand mediante un procedimiento *one-pot* a partir del 1-C-alquíniglic **157k**. Para ello, en primer lugar se trató el complejo de hexacarbonil cobalto **157k** con trifluoruro de boro (para generar el oxepano **158k**). Cuando la reacción hubo terminado, se añadió trietilamina al medio para neutralizar el ácido y se agregó $\text{TMANO} \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ con el fin de facilitar la reacción de Pauson-Khand. Después de la purificación cromatográfica se pudo aislar el compuesto **184** con un 7% de rendimiento¹⁹⁸.



Esquema 3.26 Síntesis *one-pot* del triciclo **184**.

¹⁹⁸ La combinación de las reacciones de Nicholas y de Pauson-Khand es frecuente. Ejemplos de estos procesos aparecen en el siguiente review: Pérez-Castells, J. *Top. Organomet. Chem.* **2006**, *19*, 207-257.

Si bien el rendimiento que se obtuvo fue bajo, es importante resaltar que el triciclo era el único producto de reacción, en la que se han formado: 3 nuevos ciclos, 4 enlaces carbono-carbono, y se han generado 3 nuevos centros estereogénicos.

3.6.2 Alquilación de Friedel-Crafts intramolecular

A lo largo de la memoria se ha ilustrado la utilización de la reacción de Nicholas para la introducción de diferentes nucleófilos, así como para la obtención de anillos oxigenados de tamaño variable, mediante la captura intramolecular de grupos hidroxilo. En esta sección lo que nos planteamos fue el evaluar el uso de nucleófilos carbonados para efectuar un cierre de anillo mediante una alquilación intramolecular del tipo Friedel-Crafts. Trabajos de los laboratorios de Grove¹⁹⁹ y Muehldorf²⁰⁰ habían demostrado la utilidad de este tipo de estrategia para la generación de sistemas tricíclicos con diferentes tamaños de anillo. La aplicación de este proceso (Nicholas/Friedel-Crafts) a nuestros sustratos permitiría generar un sistema tricíclico complementario al ya logrado con la reacción de Pauson-Khand.

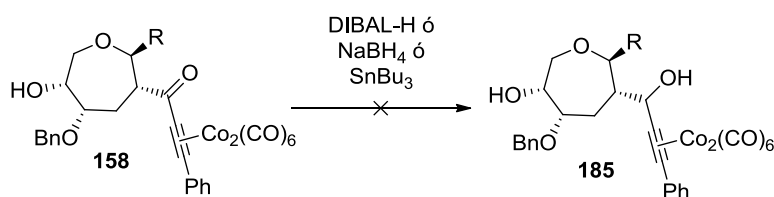
Los oxepanos sustituidos seleccionados para estos ensayos fueron los derivados **158a** y **158e** que contienen un grupo fenilo y *m*-metoxifenilo, respectivamente, en la posición C-2 del anillo de oxepano. La generación de un nuevo catión de Nicholas y su posterior captura por el sistema aromático podría dar acceso a esqueletos tricíclicos [7,5,6].

Para ejecutar esta idea, en primer lugar, debía ser posible reducir la cetona al correspondiente alcohol en presencia del complejo de cobalto. A pesar de existir un precedente de una transformación relacionada mediante el empleo de DIBAL-H²⁰¹, cuando se aplicaron las condiciones descritas a nuestros sustratos sólo pudo observarse productos de descomposición. Análogos resultados se obtuvieron cuando se emplearon NaBH₄ o HSnBu₃, como reductores.

¹⁹⁹ Grove, D.D.; Miskevich, F.; Smith, C.C.; Corte, J.R. *Tetrahedron Lett.* **1990**, 31, 6277-6280.

²⁰⁰ Muehldorf, A.V.; Guzmán-Pérez, Á.; Kluge, A.F. *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35, 8755-8758.

²⁰¹ (a) Hayashi, Y.; Yamaguchi, H.; Toyoshima, M.; Nasu, S.; Ochiai, K.; Shoji, M. *Organometallics* **2008**, 27, 163-165; (b) Hayashi, Y.; Yamaguchi, H.; Toyoshima, M.; Okado, K.; Toyo, T.; Shoji, M. *Chem. Eur. J.* **2010**, 16, 10150-10159.

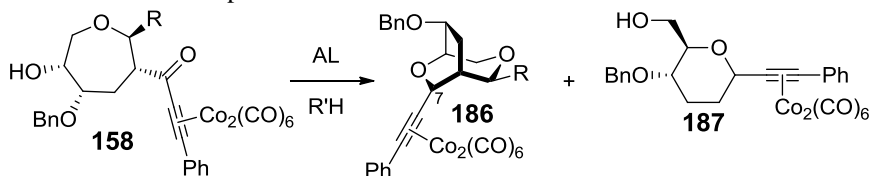


Esquema 3.27 Intentos de reducción de los oxepanos

Decidimos ensayar, entonces, para la reducción sistemas de donador de hidruro (BH_3 o EtSiH) en presencia de un ácido de Lewis (InCl_3 o TMSOTf). Estos sistemas presentaban la ventaja adicional de que permitirían generar el carbocatión de Nicholas en las propias condiciones de la reacción. Así, en la Tabla 3.11 se recogen los ensayos realizados con las diferentes combinaciones de reductores y ácidos.

En todos los casos, el producto principal aislado no se correspondía a la estructura resultante de una alquilación de Friedel-Crafts intramolecular (^1H RMN, ^{13}C RMN y HRMS).

Tabla 3.11 Reducción de los oxepanos **158**.



	Oxepano	Ácido de Lewis	Donador de hidruro	T (°C)	t(min)	%R 186 ^a	%R 187
1	158a (R=Ph)	InCl_3	$\text{BH}_3 \cdot \text{SMe}_2$	t.a.	120	15 (3:1)	2%
2	158a (R=Ph)	TMSOTf	$\text{BH}_3 \cdot \text{SMe}_2$	-50	30	60 (1:1)	-
3	158a (R=Ph)	InCl_3	Et_3SiH	t.a.	30	37 (5:1)	1%
4	158a (R=Ph)	TMSOTf	Et_3SiH	t.a.	240	10 (0:1)	-
5	158e (R=m-OMe-Ph)	TMSOTf	$\text{BH}_3 \cdot \text{SMe}_2$	-50	30	56 (1:1)	-

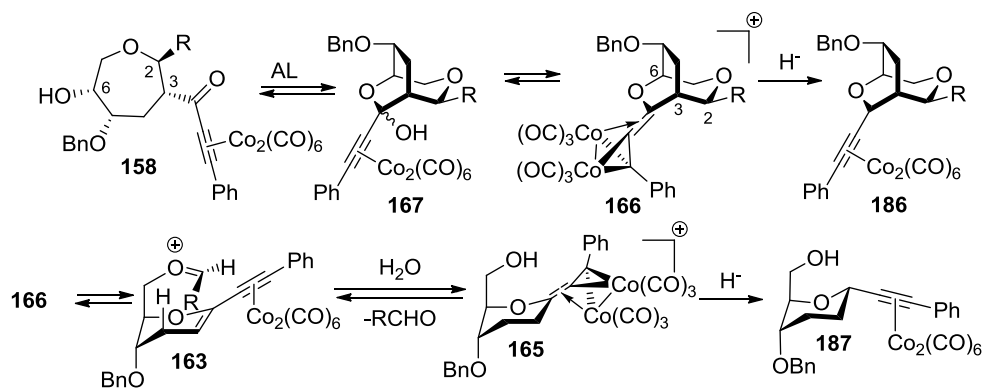
^a Entre paréntesis la relación diastereomérica en la posición 7

Los espectros de ^1H -RMN y ^{13}C -RMN demostraron que se trataba de una mezcla inseparable de dos estereoisómeros. La observación de la desaparición del carbonilo en el espectro de ^{13}C -RMN y la formación de un nuevo carbono tipo éter, nos llevó a establecer la identidad del compuesto obtenido como el bicyclo **186a** (Tabla 3.11, entradas 1-4), el cual se obtuvo como una mezcla de isómeros en C-7. Esta

asignación se confirmó mediante espectros de RMN bidimensionales. Se observó que la relación diastereomérica (C-7) dependía de la temperatura de reacción, ya que mientras a bajas temperaturas se obtenía una mezcla equimolecular de isómeros (Tabla 3.11, entradas 2 y 5) a temperatura ambiente se favorecía la formación de uno de ellos (Tabla 3.11, entradas 1, 3, y 6).

Por otro lado, cuando se utilizó InCl_3 como ácido de Lewis, se observó la formación de un producto minoritario que fue identificado como el 2,3-didesoxipiranosilalquino **187** junto con la del biciclo **186a**.

La formación de los productos **186** y **187** puede ser explicada de acuerdo con la siguiente propuesta:

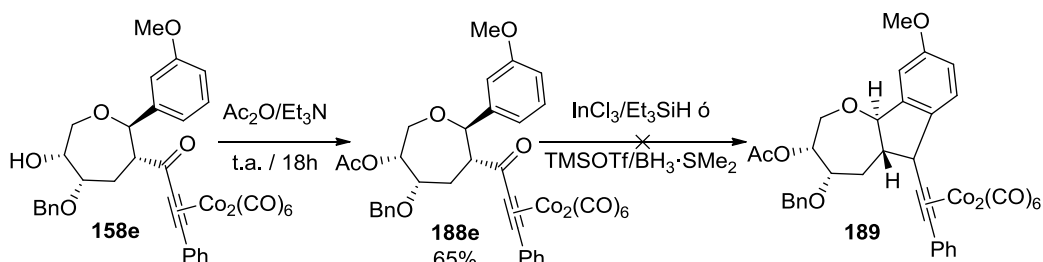


Esquema 3.28 Mecanismo propuesto para la reducción de los oxepanos **158**.

Nuestra interpretación del curso de reacción observado, implicaría un equilibrio entre la hidroxí-cetona **158** y el correspondiente hemiacetal **167**, el cual en presencia del ácido de Lewis, puede generar el catión de Nicholas **166** que, tras reducción con hidruro, origina el biciclo **186**. Por otra parte, como se vio en el apartado 3.3.1, el catión oxocarbenio **166** puede sufrir una ruptura del enlace C2-C3 (numeración del oxepano), seguida de hidrólisis, pérdida de aldehído, y protonación del doble enlace para formar el catión **163** el cual, al ser atacado por el hidruro, formaría el compuesto **187**.

Una posible explicación de porqué sólo se observa la formación de **187** cuando se utiliza InCl_3 estaría asociada a la naturaleza higroscópica de este ácido de Lewis, y dónde las trazas de agua presentes en el medio posibilitarían el equilibrio entre los cationes **166** y **163**.

Estos resultados ponían de manifiesto, que dado que la reducción transcurre vía el correspondiente hemiacetal, la reacción de alquilación intramolecular de Friedel-Crafts sobre este sustrato no puede tener lugar. Decidimos por ello bloquear la función hidroxilo sobre C-6 mediante la formación del correspondiente acetato, y así impedir la formación del hemiacetal. Sin embargo, en las condiciones de reducción ensayadas no se observó reacción alguna, y sólo se recuperaba el material de partida inalterado.



Esquema 3.29 Ensayo de alquilación de Friedel-Crafts sobre el oxepano acetilado **188e**)

A la vista de los resultados obtenidos, se puede concluir que la reducción del grupo carbonilo en los alquinil oxepanos ensayados transcurre exclusivamente a través del hemiacetal cíclico, impidiendo que el proceso de alquilación de Friedel-Crafts pueda tener lugar. Sin embargo, el proceso de reducción originó una nueva serie de derivados bicíclicos y por tanto nos permitió obtener una mayor diversidad de esqueleto a partir del 1-C-alquinilglicol de partida.

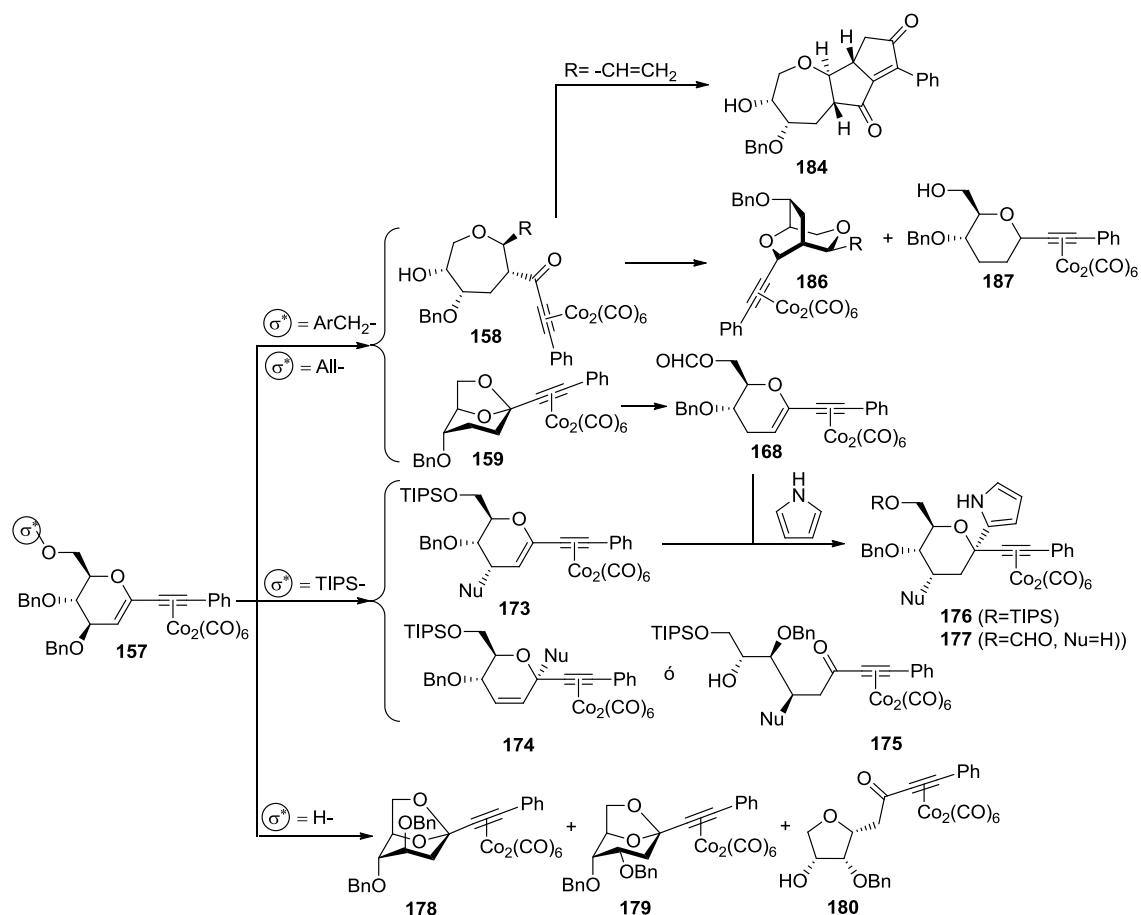
3.7 Conclusiones

En este capítulo se ha expuesto la reactividad de un sistema que se puede considerar un proceso de generación de diversidad estructural basado en el sustrato, en el que el grupo protector del hidroxilo primario juega el papel del apéndice σ^* que lleva codificada la información sobre la estructura del producto final.

De este modo, cuando el sustituyente en la posición O-6 es de tipo alílico o bencílico se obtiene un oxepano **158** y un biciclo **159**, pudiéndose modular la formación del uno o del otro según la cantidad de agua en el sistema o el sustituyente en O-6. Por otra parte, un silil éter como grupo protector permite la sustitución nucleófila en la posición C-3 obteniéndose, dependiendo del nucleófilo, el enino conjugado **173**, el producto de ataque a la posición anomérica **174** o la cadena abierta **175**. Finalmente,

cuando el hidroxilo primario está libre, la reacción de Nicholas forma los bicíclicos **178** y **179** y el tetrahidrofurano **180**; formándose mayoritariamente los primeros o el segundo dependiendo del tiempo de reacción.

Además, es posible aprovechar la reactividad del complejo alquínico cobalto de los productos obtenidos para lograr mayor diversidad y complejidad estructural. En este sentido el oxepano **158k**, con un sustituyente vinilo en C-2, forma el triciclo **184** mediante una reacción de Pauson Khand. Asimismo los oxepanos **158a** y **158e** forman en condiciones reductoras los bicíclicos **186**, pudiéndose obtener como únicos productos o acompañados de **187** según el ácido de Lewis que se utilice. Por su parte, el biciclo **159** puede abrirse mediante una reacción de Vilsmeier-Haack para formar el 3-desoxiglicol **168**. El aducto de la reacción de Vilsmeier **168** y los eninos obtenidos mediante sustitución nucleofílica **173** pueden sufrir la adición electrofílica al doble enlace de pirrol, obteniéndose o los derivados disustituídos **176** o el 2,3-didesoxiazúcar **177**.

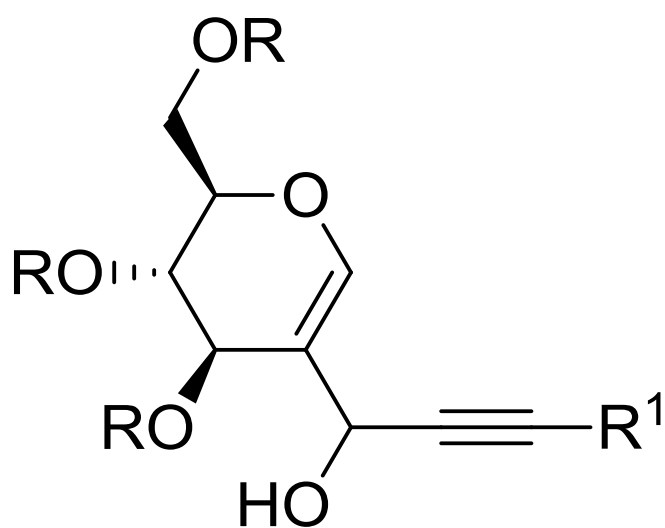


Esquema 3.30 DOS basada en 1-C-alquíniles

Finalmente, también se ha estudiado la posibilidad de realizar estas reacciones utilizando el metal de manera catalítica en lugar de formar estequiométricamente el complejo metal-alquino. Aunque los rendimientos obtenidos de esta manera son mucho menores que los obtenidos en los ensayos en los que se utilizan los complejos de cobalto, estas reacciones tienen las ventajas de que se eliminan las etapas de complejación y descomplejación de los alquinos y de que se reduce la cantidad de metal al utilizarlo de manera catalítica.

Capítulo 4

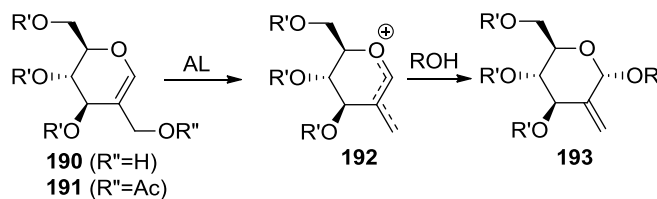
Transformaciones basadas en 2-C- alquínil(hidroxi)metil glicales



4.1 Introducción

El tercer y último sistema estudiado en esta tesis doctoral es el de 2-C-alquinil(hidroxi)metil glicales, que representa una variante de la reacción de Ferrier-Nicholas en *exo*-glicales.

Booma and Balasubramanian describieron, en 1993, la preparación y uso de 2-C-acetoximetil glicales, por ejemplo **191** (Esquema 4.1), como un nuevo sistema sobre el que se produce una reacción de sustitución nucleofílica tipo reacción de Ferrier.²⁰² Este sistema, posee dos potenciales grupos salientes sobre las posiciones C-3 y C2', pero al reaccionar con un ácido de Lewis, se observó que forma exclusivamente el catión oxocarbenio **192**, y éste es atrapado regioselectivamente en el caso de emplear alcoholes como nucleófilos para originar los correspondientes 2-C-metilenglicósidos **193**.²⁰³



Esquema 4.1 Reacción de *exo*-Ferrier.

La reacción de este sistema con fenoles también origina los correspondientes glicósidos, por ej. **194**; pero en el medio ácido éstos experimentan una adición de Friedel-Crafts sobre el anillo aromático para generar estructuras policíclicas, por ejemplo **195**.^{203,204} Si se desea, la ciclación puede ser evitada empleando para la reacción Ferrier de **190** una activación de tipo Mitsunobu (PPh_3 , DEAD)²⁰⁵. Además del interés que como sintones quirales puedan tener estos compuestos, recientemente se ha publicado la utilidad de los biciclos **195** como agentes gelificantes²⁰⁶.

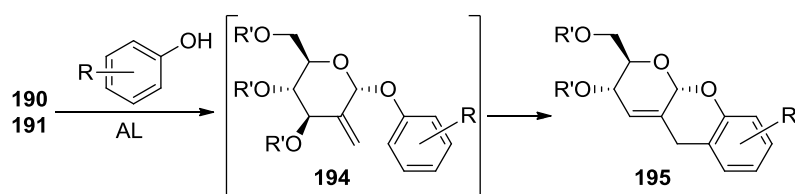
²⁰² (a) Booma, C. Balasubramanian, K.K. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1993**, 1394–1395; (b) Ramesh, N.G.; Balasubramanian, K.K. *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, 4477–4487.

²⁰³ (a) Ghosh, R.; Chakraborty, A.; Maitia, D.K.; Puranik, V.G. *Tetrahedron Lett.* **2005**, 46, 8047–8051; (b) Nagaraj, P.; Namakkal G. Ramesh, N.G. *Tetrahedron*, **2010**, 66, 599–604

²⁰⁴ (a) Booma, C.; Balasubramanian, K.K. *Tetrahedron Lett.* **1993**, 34, 6757–6760; (b) Santhi, M.; Balasubramanian, K.K.; Bhagavathy, S. *Carbohydr. Res.* **2009**, 344, 521–525

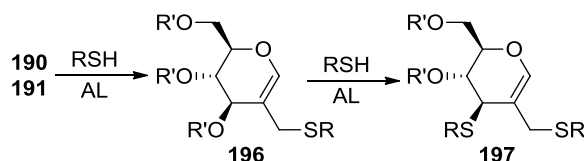
²⁰⁵ Ramesh, N.G.; Balasubramanian, K.K. *Tetrahedron*, **1995**, 51, 255–272.

²⁰⁶ Ghosh, R.; Chakraborty, A.; Maiti, D.K.; Puranik, V.G. *Org. Lett.* **2006**, 8, 1061–1064.



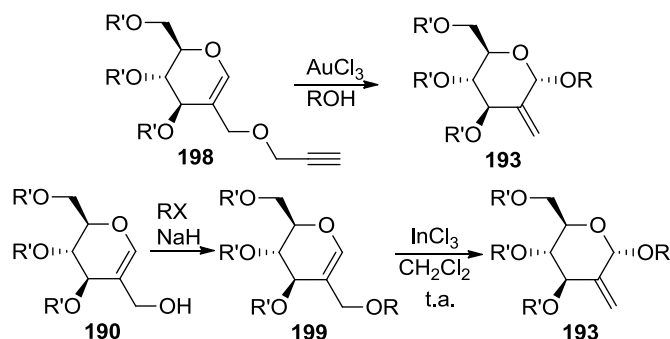
Esquema 4.2 Reacción de *exo*-Ferrier con fenoles.

Al igual que ocurre en la reacción de Ferrier de glicales, la regioquímica de la reacción sobre *exo*-glicales depende de la naturaleza del nucleófilo. Así, mientras que los nucleófilos duros como los alcoholes y los fenoles atacan al carbono anomérico, nucleófilos blandos como los tioles o los tiofenoles se incorporan sobre el metileno exocíclico para formar los compuestos **196**²⁰⁷. Estos productos siguen siendo sustratos de la reacción de Ferrier, por lo que si se hacen reaccionar con exceso de tiol y ácido se llegan a obtener los productos disusstituidos **197**.



Esquema 4.3 Reacción de *exo*-Ferrier con tioles.

Recientemente se han descrito modificaciones de estos sistemas insaturados con enlaces tipo éter en el carbono exocíclico:

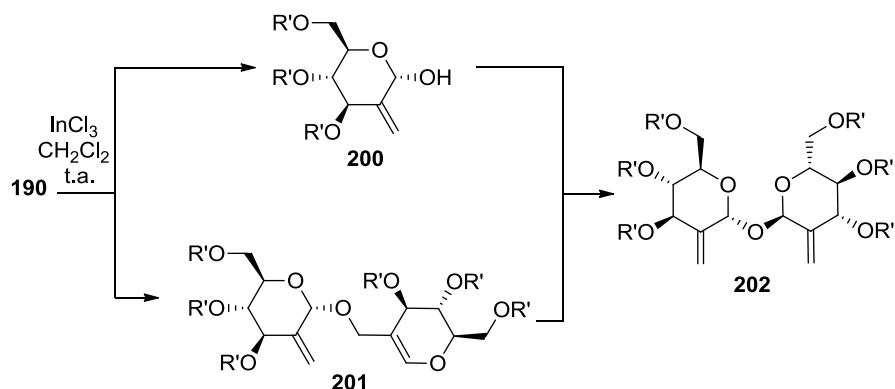


Esquema 4.4 Otros métodos de activación en la reacción de *exo*-Ferrier

²⁰⁷ Nagaraj, P.; Ramesh, N.G. *Tetrahedron*, **2011**, 67, 9322-9328

Así, la incorporación de un grupo propargilo, por ejemplo **198**, permite su activación con AuCl_3 , y facilita el empleo de aglicones sensibles a ácidos²⁰⁸. Otra estrategia relacionada con este tipo de sustratos consiste en la unión del aglicón al hidroxilo libre de **190** mediante eterificación para obtener los sustratos **199** los cuales, en una etapa posterior catalizada por tricloruro de indio como ácido de Lewis, se trasponen para formar los glicósidos **193** correspondientes²⁰⁹.

En este sentido, se ha encontrado que cuando el sustrato **190** reacciona en ausencia de un nucleófilo, se obtiene el dímero **202**^{203f, 209}. Para esta reacción se han postulado dos posibles vías: a) formación del hemiacetal **200** por transposición del hidroxilo y posterior glicosidación con otra molécula de sustrato; o b) glicosidación entre dos moléculas de sustrato para formar el dímero **201** y posterior transposición en medio ácido. Recientemente, sin embargo, se ha probado que la reacción transcurre a través del intermedio **201**^{203b 209}.



Esquema 4.5 Dimerización de *exo*-glicales

En este capítulo se ha buscado combinar esta reacción de *exo*-Ferrier (Figura 4.1A) con la reacción de Nicholas (Figura 4.1B), mediante el empleo del sistema mostrado en la figura 4.1C.

²⁰⁸ Kashyap, S.; Vidadala, S.R.; Hotha, S. *Tetrahedron Lett.*, **2007**, 48, 8960-8962.

²⁰⁹ Nagaraj, P.; Ramesh, N.G. *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, 4607-4614.

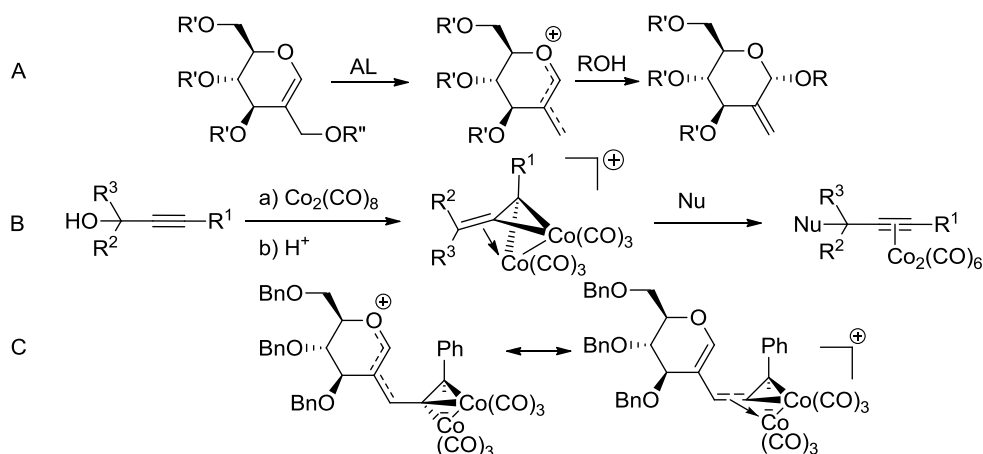
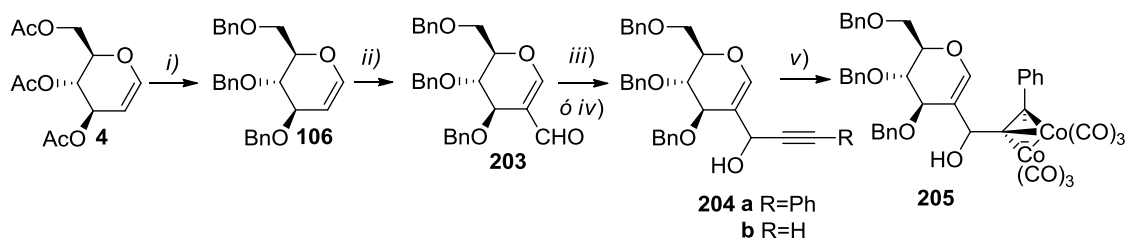


Figura 4.1 Reacción de *exo*-Ferrier, de Nicholas, y de Ferrier-Nicholas

4.2 Síntesis de los materiales de partida.

El procedimiento para sintetizar el complejo **205** a partir del tri-*O*-acetil-D-glucal comercial **4** se describe en el Esquema 4.6. En primer lugar se llevó a cabo la sustitución de los grupos protectores acetilo por bencilo mediante desacetilación y posterior eterificación para generar el derivado tribencilado **106**.

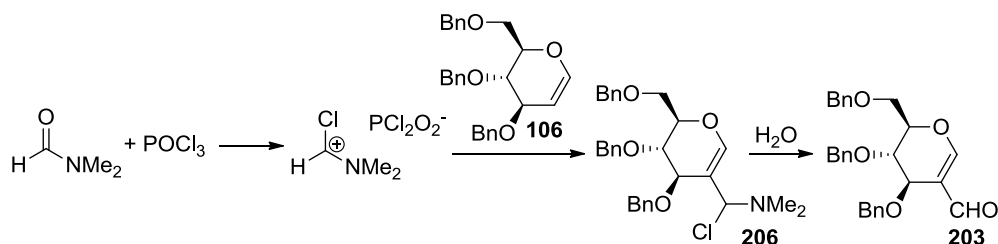


Esquema 4.6 Síntesis del material de partida **205** *Reactivos y condiciones:* i) (a) NaOMe/MeOH, 3 h, t.a. (b) NaH/THF 30 min, 0 °C luego BnBr/Bu₄Ni/THF 18 h, t.a., 86% (2 etapas); ii) POCl₃, DMF 24h, 0 °C a t.a., 60%; iii) Ph-C≡C-Li, THF, 2 h, -78 °C, 72% para **204a**; iv) TMS-C≡C-Li, THF, 2 h, -78 °C luego TBAF, AcOH, THF, t.a., 18 h 70% (dos etapas) para **204b**. v) Co₂(CO)₈, CH₂Cl₂, 2 h, t.a., 60%.

La introducción de un grupo formilo en el glical perbencilado **206** se llevó a cabo mediante una reacción de Vilsmeier-Haack, siguiendo el procedimiento descrito en la bibliografía por Ramesh y Balasubramanian²¹⁰. Así, mediante la reacción de DMF con POCl₃ se generó *in situ* la sal de Vilsmeier, la cual reacciona con el doble enlace del

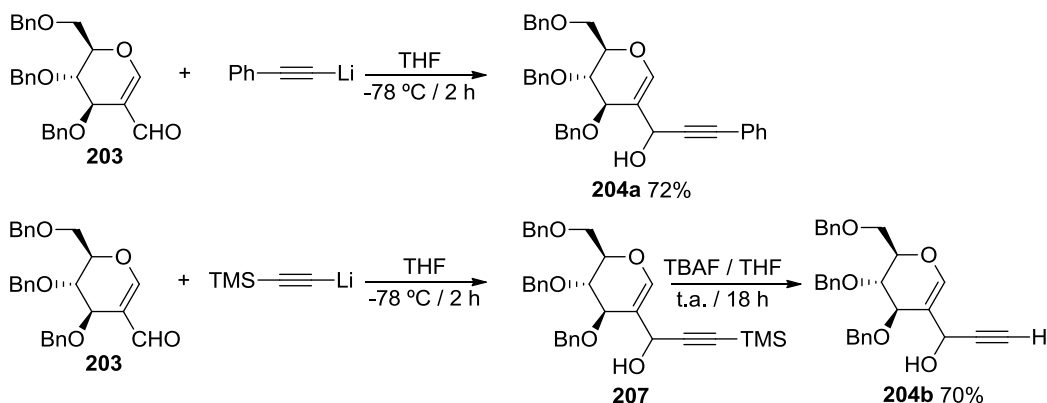
²¹⁰ (a) Ramesh, N.G.; Balasubramanian, K.K. *Tetrahedron Lett.* **1991**, 32, 3875-3878. (b) Babu, B.S. Balasubramanian, K.K. *Carbohydr. Res.* **2005**, 340, 753-758.

gical para formar el aminocloro derivado **206**, cuya hidrólisis originó finalmente el aldehído **203** (Esquema 4.7).



Esquema 4.7 Reacción de Vilsmeier-Haack para la síntesis del aldehído **203**.

Para introducir el grupo alquino se realizó la adición de fenilacetiluro de litio, formado *in situ* mediante la desprotonación del fenilacetileno con butil litio, al grupo formilo del compuesto **203**. En este caso, la reacción fue completamente estereoselectiva y el glicol **204a** se obtuvo como un único diastereoisómero cuya estereoquímica no fue determinada. Análogamente también se obtuvo el alquino terminal **204b** mediante la adición de trimetilsililacetiluro de litio, formado por la reacción del trimetilsililacetileno con butil litio, al aldehído **205**; seguida de la desililación *in situ* del carbono terminal del alquino mediante tratamiento con TBAF y ácido acético.



Esquema 4.8 Adición organolítica al aldehído **203**.

Finalmente, al tratar al glicol **204a** con $\text{Co}_2(\text{CO})_8$ en diclorometano a temperatura ambiente se obtuvo el complejo **205** (Esquema 4.6).

4.3 Reacción de Nicholas

Una vez obtenido el compuesto **205**, se estudió su viabilidad como sustrato en la reacción de Nicholas. Para ello, se trató el complejo con $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ como activador en presencia de *N*-metilpirrol, metanol, o fenol como nucleófilos. Los resultados obtenidos se recogen en la Tabla 4.1.

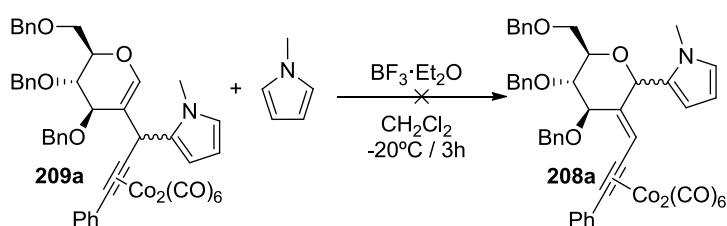
Los primeros ensayos se llevaron a cabo utilizando *N*-metilpirrol como nucleófilo. Se pudo observar que la regioquímica de la reacción depende de la temperatura a la que se lleva a cabo (Tabla 4.1, Entradas 1-4). Así, a temperaturas de reacción muy bajas, se obtiene mayoritariamente el producto **209a** que incorpora el nucleófilo en la posición C-1'' y que además fue aislado como un único diastereoisómero. En este compuesto el nucleófilo se incorpora en el carbono contiguo al triple enlace, rompiendo la conjugación con el doble enlace. Por otra parte, a temperaturas de reacción mayores se favorece la entrada del nucleófilo en la posición anomérica conduciendo a la formación de **208a**, también aislado como único diastereoisómero.

Tabla 4.1 Reacción de Nicholas sobre el complejo **205**

	Nucleófilo	T (°C)	t (min)	%R 208	%R 209
1		-78	60	trazas	57%
2		-50	20	29%	40%
3		-20	10	12%	27%
4		t.a.	2	5%	-
5	MeOH	-50	30	79%	-
6		-50	30	77%	-

Serie **a** Nu = *N*-metilpirrol; **b** Nu = OMe; **c** Nu = OPh

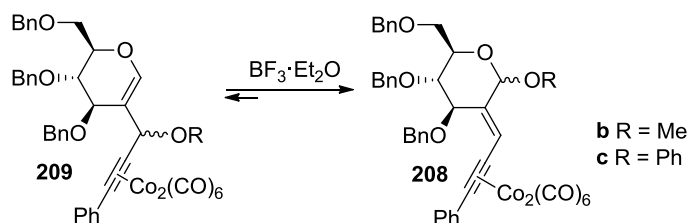
La formación de este producto, **208a**, discrepa del comportamiento esperado para este sistema, ya que en principio tanto la reactividad propia del catión de Ferrier como la del catión de Nicholas dirigirían el ataque sobre la posición anomérica del glicol. Como dato adicional, y tal como se detalla en el Esquema 4.9, descartamos que el resultado regioquímico de la reacción a diferentes temperaturas fuera consecuencia de un equilibrio. Al tratar el derivado **209a** con $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ a -20°C en presencia de un equivalente de pirrol, no se observa evolución alguna.



Esquema 4.9 Prueba de transposición del *N*-metilpirrol en el complejo **209a**.

Por el contrario, cuando la reacción se llevó a cabo con metanol o fenol (Tabla 4.1, Entradas 5 y 6), se obtuvo en ambos casos exclusivamente los correspondientes glicósidos **208b** y **208c**. Como se verá más adelante, la estereoquímica de estos productos se confirmó comparando su espectro con el de los productos obtenidos por catálisis de oro, cuya configuración se pudo determinar, tras la complejación de estos últimos (Ver la sección 4.4).

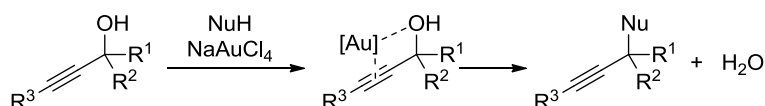
En estos casos no se puede descartar la formación de los productos **209b** y **209c** correspondientes. Sin embargo, debido a la labilidad del enlace C-O, es previsible que en el medio de reacción isomericen a los glicósidos termodinámicamente más estables **208b** y **208c**, como se muestra en el Esquema 4.10.



Esquema 4.10 Posible transposición de alcohol en los complejos **208b** y **208c**.

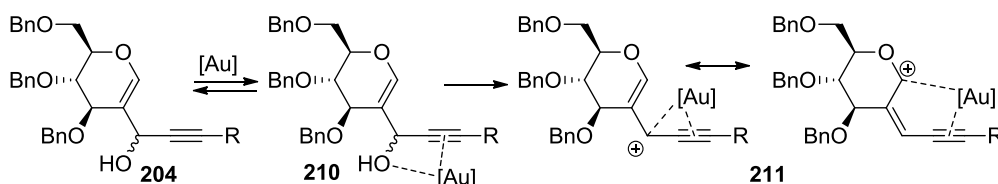
4.4 Activación catalítica

Finalmente, y dado que la activación por catalizadores de Au es más eficiente para alcoholes propargílicos que para sus correspondientes éteres, decidimos ensayar sobre el sistema de 2-C-alquínil(hidroxi)metil glical la activación directa con catalizadores de Au. Como ya se comentó anteriormente, Campagne y colaboradores^{173,174} habían estudiado las reacciones de sustitución de alcoholes propargílicos, con diversos nucleófilos (alilsilanos, alcoholes, tioles, y compuestos aromáticos ricos en electrones) catalizadas por metales. Tras evaluar diferentes catalizadores de Au (III), Au (I) y Pd(II), los autores concluyen que el catalizador más efectivo para llevar a cabo la reacción era el tetracloroaurato sódico dihidrato ($\text{NaAuCl}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$).



Esquema 4.11 Sustituciones propargílicas catalizadas por oro

El oro empleado como catalizador actúa para: *i*) activar el triple enlace mediante coordinación π ; *ii*) promover la salida del hidroxilo actuando como ácido de Lewis; y *iii*) estabilizar el catión resultante, en nuestro caso particular el catión bidentado **211**. La estabilización se produce mediante la donación de carga a través de la formación de un enlace σ ; con lo que en nuestro sistema la estabilización podría tener lugar en ambos extremos del sistema alílico **211**, como muestra el Esquema 4.12.



Esquema 4.12 Formación de cationes en glicales catalizada por oro

De acuerdo con estos antecedentes, se hizo reaccionar el glical **204a** disuelto en CH_2Cl_2 con $\text{NaAuCl}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ como catalizador y en presencia de *N*-metilpirrol como

nucleófilo. Se ensayaron dos temperaturas de reacción (temperatura ambiente y -40 °C), diferente carga de catalizador (5% y 20%) y en ausencia o presencia de tamices moleculares. Los resultados obtenidos se exponen en la Tabla 4.2.

Tabla 4.2 Sustitución nucleófila catalizada por oro sobre el glicial **204a** con *N*-metilpirrol

	Condiciones	%R 212a ^a	%R 213a ^a	%R 214	%R 215
1	t.a. 5 min	23% (1.5 : 1)	2% (1:0)	0%	trazas
2	-40 °C 1 h	28% (8.5:1)	1% (1:0)	14%	6%
3	t.a. 20% Au 5 min	15% (1:1)	-	-	8%
4	-40 °C T.M. 4 Å 2 h	40% (2:1)	6% (1:0)	7%	8%

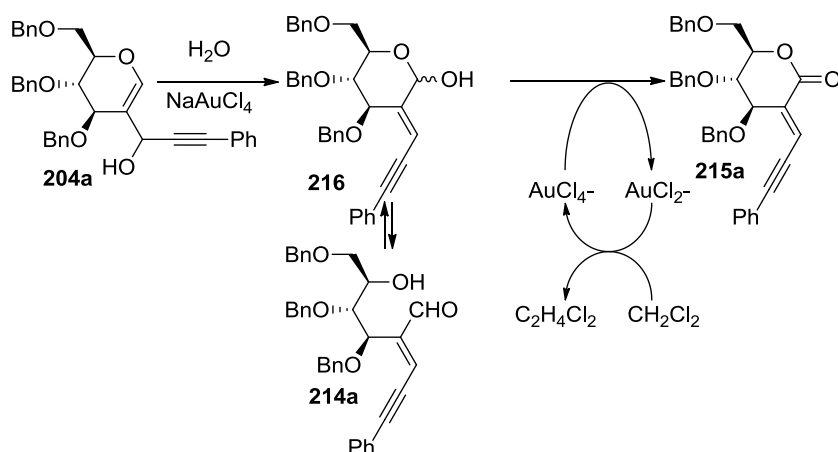
^aEntre paréntesis la proporción diastereomérica

En todos los casos ensayados, y desde un punto de vista del rendimiento químico, las reacciones no condujeron a resultados muy satisfactorios ya que se aprecia una considerable descomposición. En la recuperación de masa, hay un efecto beneficioso al rebajar la temperatura de reacción, pero por el contrario, se obtiene una mezcla más compleja de productos. El aumento de la carga de catalizador tuvo consecuencias desfavorables, aumentando la descomposición del material de partida y lográndose tan solo un 23% de rendimiento total (Tabla 4.2, Entrada 3). Los mejores rendimientos se observan al realizar la reacción en presencia de tamices moleculares,

consiguiéndose así una recuperación de aproximadamente el 50% del material de partida.

El proceso origina distintos productos de reacción, siendo en todos los casos el producto mayoritario, el producto de sustitución **212a** que incorpora el heterociclo en la posición más próxima al alquino. Dicho producto es obtenido como una mezcla de diastereómeros en el nuevo centro estereogénico. Además, la diastereoselectividad depende de la temperatura a la que se lleva a cabo la reacción (comparar Tabla 4.2, entradas 1 y 2). La reacción en presencia de tamices permite aislar este producto de sustitución **212a** con un 40% y con una diastereoselectividad de 2:1.

Además, se aislaba el aldehído **214a**, formado previsiblemente por reacción del catión **211** con trazas de agua que pueden proceder tanto del grupo saliente como del catalizador empleado (se emplea el dihidrato). Los datos espectroscópicos para este producto ponen de manifiesto que se trata de una mezcla de equilibrio 1:1.5 entre el hidroxialdehído **214a** y los correspondientes hemiacetales **216**. De manera adicional, en algunos casos se observó la formación de la lactona **215a**, posiblemente originada por oxidación de los hemiacetales **216**. En la bibliografía está descrita la oxidación de alcoholes por Au, en la que el metal se reduce de AuCl_4^- a AuCl_2^- ²¹¹, y en la que la regeneración de la especie de oro (III) transcurre mediante una oxidación en la que el diclorometano actúa como aceptor de electrones²¹².



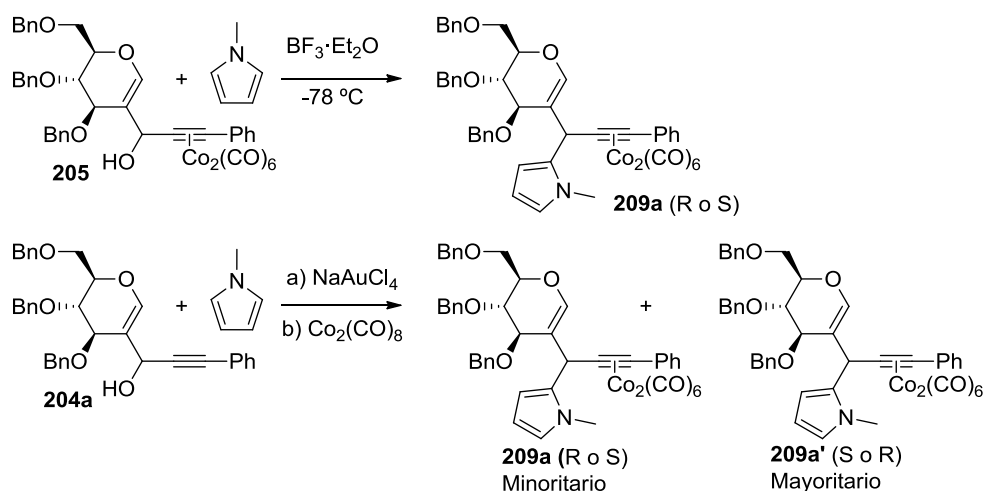
Esquema 4.13 Formación de **4.26a** y **4.27a**.

²¹¹ Pal, B.; Sen, P.K.; Gupta, K.K.S. *J. Phys. Org. Chem.* **2001**, *14*, 284–294.

²¹² Kunkely, H.; Vogler, A. *Inorg. Chem.* **1992**, *31*, 4539–4541.

Con el fin de comparar los resultados obtenidos mediante la activación catalítica directa del 2-C-alquinil(hidroxi)metil glicol y los de su correspondiente complejo de hexacarbonilcobalto comentados en el apartado anterior, se efectuó a continuación la complejación de la mezcla de reacción de **204a** con pirrol mediante el tratamiento con $\text{Co}_2(\text{CO})_8$. Se observó la formación de dos complejos epiméricos, **209a** y **209a'**. Si bien, no se pudo establecer la configuración absoluta del nuevo centro estereogénico, el complejo **209a**, único isómero obtenido en la reacción de Nicholas a baja temperatura, era ahora el obtenido como compuesto minoritario. El isómero mayoritario de la reacción dio origen, tras complejación con $\text{Co}_2(\text{CO})_8$ a su producto epimérico **209a'**.

Estos resultados indican que la reacción de Nicholas y la sustitución nucleófila catalizada por oro son diastereoméricamente complementarias, ya que para cada uno de los procesos se observa una preferencia opuesta en la generación del centro estereogénico situado en el extremo alílico más próximo al triple enlace.



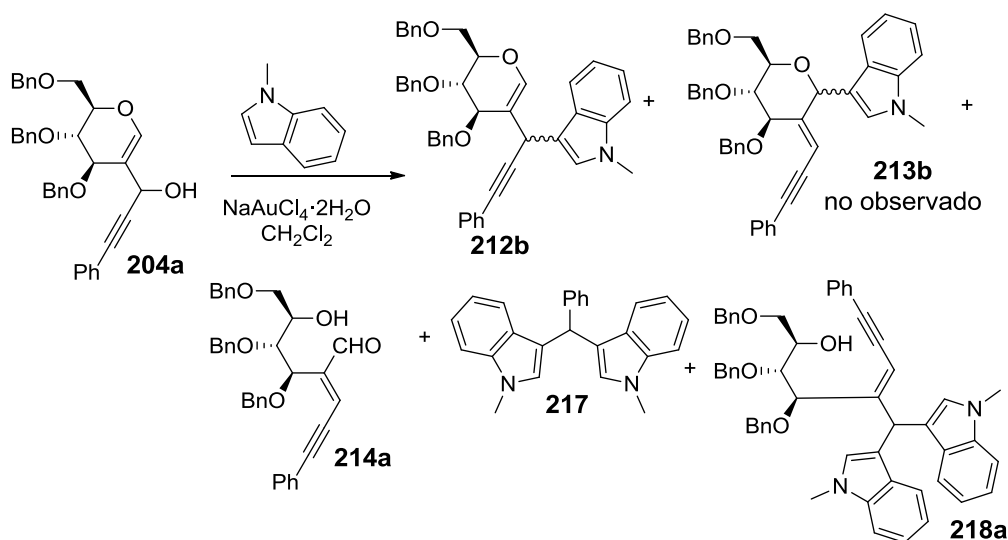
Esquema 4.14 Comparación de la diastereoselectividad entre el ataque del pirrol al complejo **205** activado por $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ con el ataque al glicol **204a** catalizado por NaAuCl_4 . Las configuraciones absolutas de los nuevos centros estereogénicos son desconocidas.

En cuanto a la configuración del carbono anomérico en los C-glicósidos, se siguió un procedimiento análogo. Así, la complejación con $\text{Co}_2(\text{CO})_8$ del producto obtenido mediante catálisis con Au, **213a**, originó un compuesto que se correspondía

exactamente con el que ya se había obtenido por reacción de Nicholas de **208a** con *N*-metil pirrol.

A continuación, se procedió a ensayar la reacción con otros nucleófilos. El *N*-metilindol, dio lugar a peores rendimientos químicos y a un mayor número de productos de reacción.

Tabla 4.3 Sustitución nucleófila catalizada por oro sobre el glical **204a** con *N*-metilindol

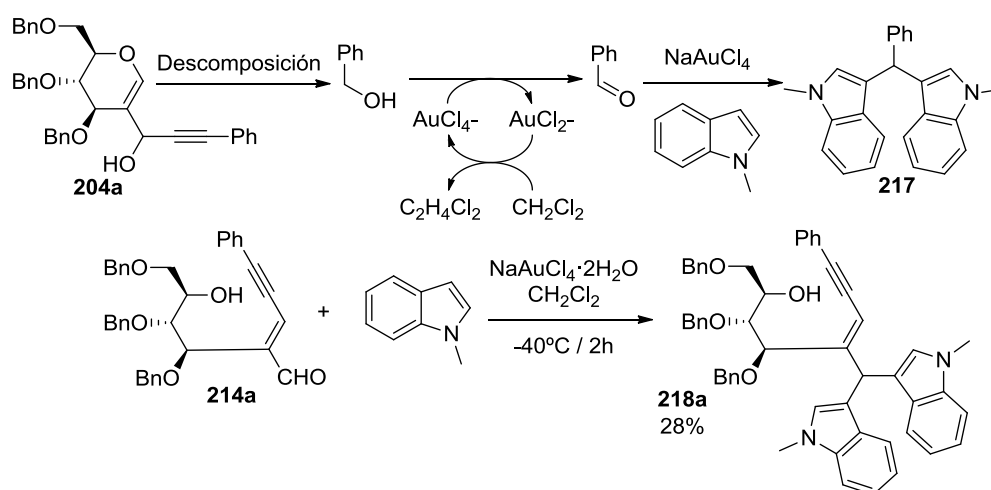


Condiciones	%R 212b ^a	%R 214a	%R 217	%R 218a
1 -40 °C 1 h	27% (2.5:1)	4%	4% ^b	17%
2 -40 °C T.M. 4 Å 1 h	50% (1.5:1)	-	-	15%

^aEntre paréntesis la proporción diastereomérica; ^b moles/mol de sustrato

Si bien se aisló el producto de sustitución nucleófila **212b**, en el que el heterociclo se había incorporado a la posición más próxima al alquino, también se observaron el producto de hidrólisis **214a** y dos nuevos productos que fueron identificados como los derivados **217** y **218a**.

Nair ha descrito recientemente la adición catalizada por oro (III) de indoles a carbonilos^{213, 214}. En este sentido, la formación de **218a** puede ser explicada por la adición del indol al aldehído **214a** originado por la participación de las trazas de agua presentes en el medio de reacción. Esta ruta de reacción fue confirmada por un ensayo en el que el aldehído **214a** se trató con *N*-metilindol en presencia de NaAuCl₄·2H₂O, para obtener **218a** con un 28% de rendimiento. De forma, completamente análoga, la oxidación catalizada por oro de un alcohol bencílico proveniente de la descomposición de una molécula de glicial, debe originar benzaldehído sobre el que se genera el producto **217**.

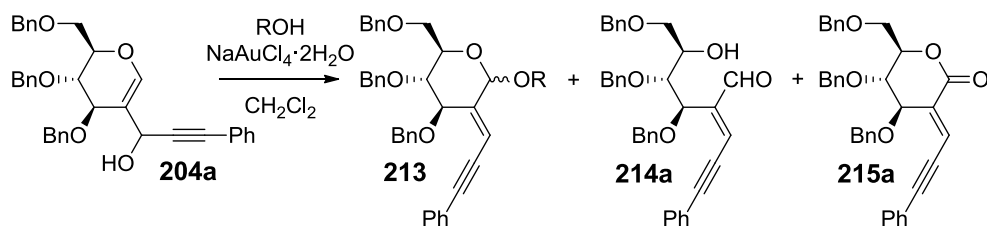


Esquema 4.15 Formación de **217** y **218a**.

Por otra parte, cuando se utilizaron metanol o fenol como nucleófilos, el ataque se dirigía a la posición anomérica, formando los glicósidos **213c** y **213d** respectivamente. Este comportamiento concuerda con lo observado en la reacción de Nicholas del complejo **205** con alcoholes.

²¹³ (a) Nair, V.; Abhilash, K.G.; Vidya, N. *Org. Lett.* **2005**, 7, 5857-5859. (b) Nair, V.; Vidya, N.; Abhilash, K.G. *Tetrahedron Lett.* **2006**, 47, 2871-2873. (c) Nair, V.; Vidya, N.; Abhilash, K.G. *Synthesis* **2006**, 21, 3647-3653.

²¹⁴ Otras adiciones de indoles catalizadas por oro a sistemas no carbonílicos: (a) Z. Li, Z. Shi, C. He, *J. Organomet. Chem.* **2005**, 690, 5049–5054. (b) Ferrer, C.; Amijs, C.H.M.; Echavarren, A.M. *Chem. Eur. J.* **2007**, 13, 1358–1373. (c) Barluenga, J.; Fernández, A.; Rodríguez, F.; Fañanás, F.J. *J. Organomet. Chem.* **2009**, 694, 546-550. (d) Young, P. Hadfield, M.S.; Arrowsmith, L.; Macleod, L.M.; Mudd, R.; Jordan-Hore, J.A.; Lee A.L. *Org. Lett.* **2012**, 14, 898-901.

Tabla 4.4 Sustitución nucleófila catalizada por oro sobre el glicol **204a** con nucleófilos oxigenados.

R	Condiciones	%R 213 ^{a,b}	%R 214a	%R 215a
1	-40 °C 1 h	22% (1:1.7)	10%	12%
Me				
2	-40 °C T.M. 4 Å 1.5 h	48% (1:3)	10%	10%
3	-40 °C 2 h	4% (0:1)	28%	15%
Ph				
4	-40 °C T.M. 4 Å 2 h	9% (0:1)	10%	13%

^aEntre paréntesis la proporción α : β ; ^b Serie c: R=Me, d R=Ph

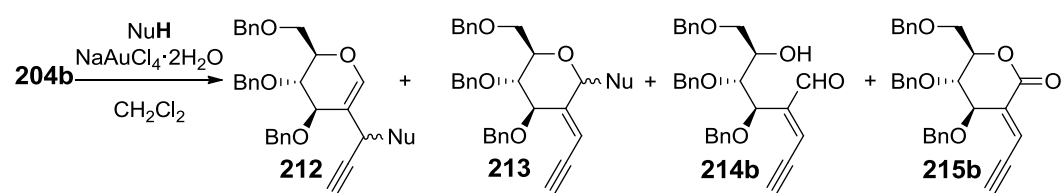

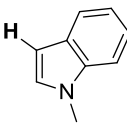
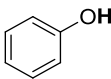
En estos productos se estableció la configuración del doble enlace gracias a la observación de efecto NOE entre los protones de H-1'' y H-1. Por otra parte, aunque la configuración anomérica no pudo determinarse inequívocamente, por comparación con los datos espectroscópicos de los productos obtenidos por los grupos de Balasubramanian y Gosh²⁰²⁻²⁰⁶ previsiblemente el producto mayoritario es el anómero β ²¹⁵.

Del mismo modo que se hizo con los productos de ataque del *N*-metilpirrol, se llevó a cabo la complejación con Co₂(CO)₈ de estos compuestos **213b** y **213c**. Los productos obtenidos eran iguales que **208b** y **208c**, obtenidos mediante la reacción de Nicholas, lo que indica que tanto la versión catalítica como la estequiométrica siguen el mismo curso estereoquímico.

²¹⁵ El desplazamiento químico de H-1'' en el espectro de ¹H-RMN es del orden de 0.25 ppm superior en el anómero β que en anómero α . Por otra parte, cuando el aglicón es de tipo fenólico, el desplazamiento químico del protón H-1 del anómero α es cercano a 5.8 ppm, mientras que en el anómero β esta señal se sitúa en el rango de 5.3-5.4 ppm.

Dado que los rendimientos de la reacción no habían sido completamente satisfactorios, y que seguíamos teniendo mucha descomposición, decidimos evaluar el comportamiento de un alquino terminal, que de acuerdo con Campagne¹⁷⁴ son menos reactivos. Así, de manera análoga se llevó a cabo el estudio de la reacción sobre el alquino terminal **204b**. Los resultados obtenidos se muestran en la Tabla 4.5.

Tabla 4.5 Sustitución nucleófila catalizada por oro sobre el glicial **204b**

					
Nucleófilo	Condiciones	%R 212 ^a	%R 213 ^a	%R 214b	%R 215b
1	t.a. 5 min ^b	33% (1.2:1)	-	-	-
2	 -40 °C 1 h	13% (1.8:1)	-	7%	-
3	5% AuCl(PPh) ₃ 10% AgOTf t.a. 18 h ^c	9% (1.1:1)	-	-	-
4	 40 °C 2 h ^d	11% (1.6:1)	-	14% ^d	7%
5	MeOH -40 °C 2.5 h	-	44% (1:0)	5%	-
6	 -40 °C 25 min	-	22% (6.7:1)	31%	-

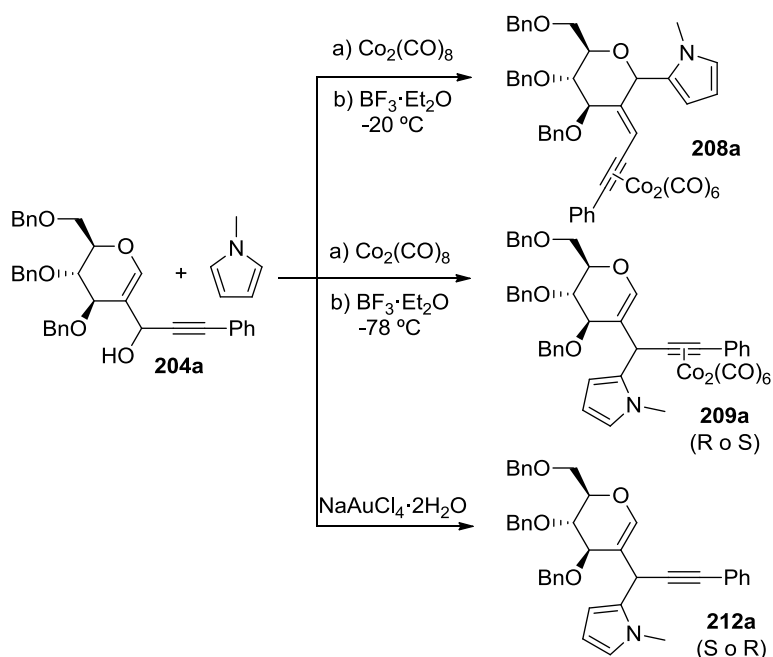
^aEntre paréntesis la proporción diastereomérica; ^b Se recuperó el 14% del material de partida; ^c Se recuperó el 31% del material de partida; ^d También se aisló el producto **217** (5% moles/mol de sustrato); ^e Se observaron trazas de **218b** contaminando **214b**.

Serie **e** Nu = *N*-metilpirrrol; **f** Nu = *N*-metilindol; **g** Nu = MeOH; **h** Nu = PhOH.

La reacción catalizada por oro sobre el alquino terminal **204b** origina un resultado regioquímico muy similar al observado para la serie anterior con el alquino no

terminal. Se llega a recuperar en algunos ensayos material de partida, lo que sugiere una menor reactividad del sistema terminal en comparación con el que contiene el alquino disustituido **204a**. Sin embargo, sigue existiendo una importante pérdida de masa por descomposición y formación de productos de oxidación.

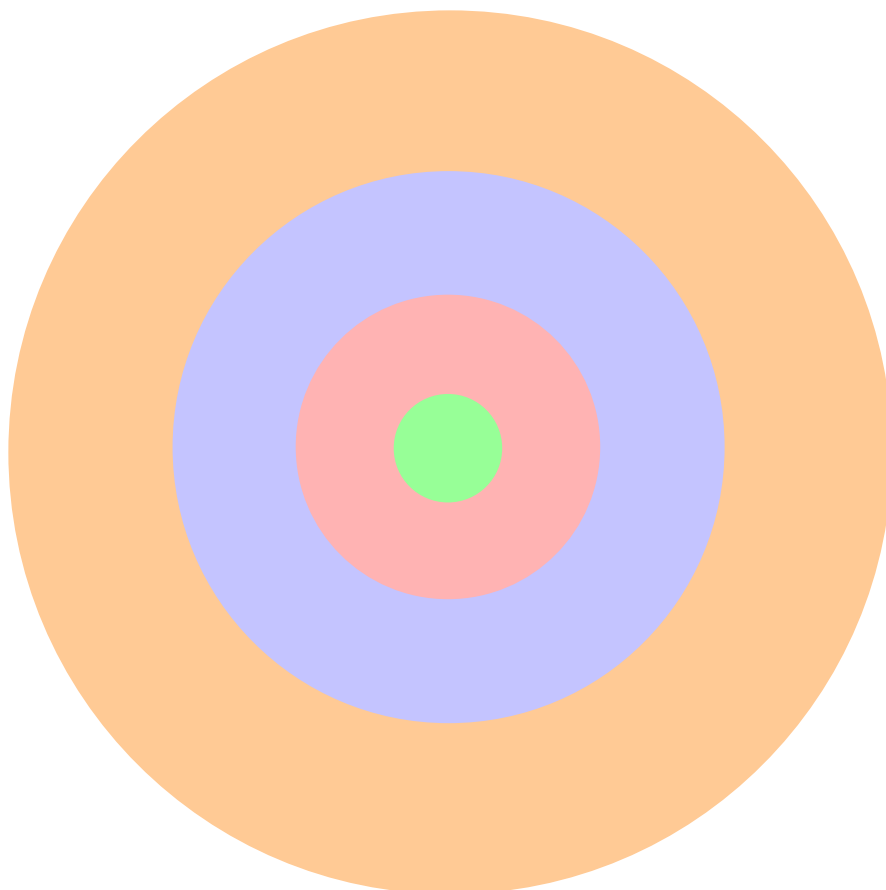
A la vista de los resultados obtenidos, concluimos que la eficacia de las condiciones ensayadas hasta el momento en la activación catalítica de alquil-glicales es limitada y debe ser objeto de una futura optimización. Sin embargo, al originarse diferentes productos de reacción, sí se ha puesto de manifiesto que la activación catalítica puede ser además una herramienta complementaria a la activación estequiométrica por reacción de Nicholas. Por ejemplo, variando la temperatura de reacción en la alquilación del glicol cobaltado **205** con *N*-metilpirrol pudimos obtener dos regioisómeros diferentes. La aplicación de la activación catalítica con Au directamente sobre el glicol **204a**, conduce a la obtención de un estereoisómero adicional, lográndose así, a partir del mismo material de partida, una mayor diversidad estructural.



Esquema 4.16 Síntesis divergente de tres productos de ataque del *N*-metilpirrol. Las configuraciones absolutas de los nuevos centros estereogénicos son desconocidas.

Capítulo 5

Conclusiones



A lo largo de esta tesis doctoral se ha llevado a cabo el estudio de la reactividad de un nuevo sistema, en el que la diversidad estructural de los productos obtenidos es muy alta; por lo que se propone la aplicación de esta transformación para la generación de una quimioteca de productos mediante una síntesis orientada a la diversidad.

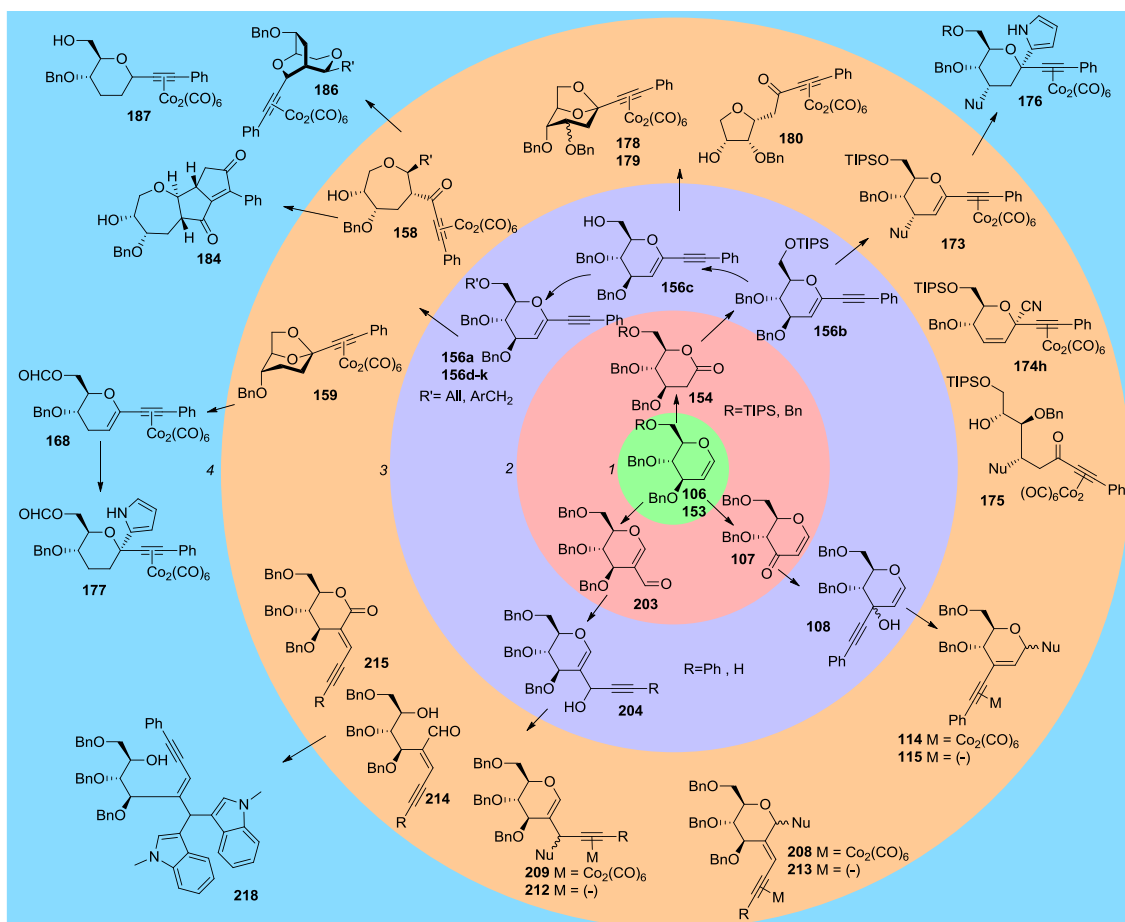


Figura 5.1

Como se muestra en la Figura 5.1, partiendo de un glicol **106** ó **153**, convenientemente protegido, es posible conseguir esta diversidad estructural en tan sólo cuatro etapas.

Así, en la primera etapa se introduce un grupo carbonilo en la molécula mediante tres procedimientos distintos: una oxidación con $(\text{AcO})_2\text{IPh}$, otra con PCC y una reacción de Vilsmeier-Haack para obtener, respectivamente, la cetona **107**, la lactona **154** o el aldehído **203**. Esta etapa, dentro de la DOS, se puede considerar un proceso de generación de diversidad estructural basado en los reactivos.

Cumpliendo el requisito de que los productos de una etapa deben tener la misma reactividad para servir de sustratos en la siguiente, en la segunda etapa de la DOS estos compuestos carbonílicos reaccionaron con derivados de alquínil-litio para obtener los alquínil-glicales **108**, **156** y **204** correspondientes. Esta etapa se podría utilizar para lograr diversidad de apéndices utilizando una serie de alquinos diferentes. De hecho, aunque en esta tesis doctoral sólo se han estudiado sistemas con fenilo e hidrógeno en el extremo del alquino opuesto al carbohidrato, en nuestro laboratorio se están estudiando la reactividad de otros derivados con diferente sustitución en esta posición.

En el caso especial del sistema **156**, se han introducido otros apéndices sobre la posición O6 del glical, lo que posteriormente servirá para obtener mayor diversidad esquelética mediante procesos de plegamiento.

Una vez obtenidos los alquínil-glicales, se llevó a cabo la etapa principal de la síntesis. En esta etapa el alquino se activa mediante la formación de un complejo con cobalto, y posteriormente reacciona con un ácido de Lewis para formar el catión de Ferrier-Nicholas, que conduce a la formación de una serie de compuestos. De este modo se consigue principalmente diversidad de apéndices, aunque también se ha conseguido diversidad estructural y diversidad estereoquímica.

Se ha conseguido diversidad estereoquímica en el sistema **108** por dos procedimientos distintos: Por un lado, cuando el nucleófilo utilizado era un areno, se pudo controlar la configuración anomérica variando el tiempo de reacción, ya que tiempos de reacción cortos favorecían la formación del anómero cinético α y tiempos de reacción mayores la del termodinámico β . Por otro lado, la estereoquímica de la entrada de alcoholes dependía de si el alquino estaba complejado o no. Así, cuando la reacción se llevaba a cabo sobre **108** sin complejar el producto mayoritario era el anómero α , mientras que la reacción sobre el complejo de alquino-cobalto **109** formaba principalmente el anómero β .

Análogamente, se ha observado que la estereoquímica del ataque del *N*-metilpirrol a **204a** para formar los productos **209a** y **212a** correspondientes era diferente si la reacción se lleva a cabo siguiendo el procedimiento de Nicholas o si se realiza mediante catálisis de oro. Dado que cada procedimiento da lugar a un epímero diferente sobre el carbono contiguo al triple enlace, se puede decir que ambos son

estereoquímicamente complementarios entre sí para la generación de diversidad estereoquímica en esta posición.

También se ha observado que la naturaleza del nucleófilo utilizado influye en la regioquímica de la reacción. En este sentido se ha observado que, en el ataque al sistema **156b**, la mayoría de los nucleófilos dan lugar a los productos **173** correspondientes excepto el cianuro de trimetilsililo y el trimetoxibenceno, que forman respectivamente las estructuras **174h** y **175f**. Del mismo modo, la sustitución nucleófila sobre **204**, tanto en la versión de Nicholas como en la catalítica, puede tener lugar sobre el carbono anomérico o sobre la posición contigua al alquino según se use, respectivamente, alcoholes o compuestos heterocíclicos como nucleófilos. Por esto, se puede considerar que la elección del nucleófilo es un proceso de diferenciación estructural, ya que la naturaleza de éste influye en la estructura del producto final.

En el caso de los sistemas **156**, se ha observado un proceso de diversidad estructural basado en el sustrato, o proceso de plegamiento, en el que el grupo protector del hidroxilo primario juega el papel del apéndice σ que lleva codificada la estructura del producto final. Así, bajo condiciones de reacción similares, el compuesto 6-*O*-sililado **156b** sufre una sustitución nucleófila para formar los derivados **173-175**; el glicol con el hidroxilo primario libre **156c** da lugar a los bicíclo **178** y **179** y al tetrahidrofurano **180**; y los compuestos **156a** y **156d-k**, con un grupo bencílico o alílico como grupo protector de la posición O-6, forman los oxepanos **158** o el bicíclo **159** a través de una transferencia de hidruro.

En las reacciones en las que se obtiene más de un producto, fue posible formar preferentemente uno de ellos u otro según las condiciones de reacción. Por ejemplo, en la reacción de Nicholas en el sistema **156c** se obtienen preferentemente los productos cinéticos **178** y **179** o el termodinámico **180** según el tiempo de reacción. También fue posible modular la formación del oxepano **158** o del bicíclo **159** según la cantidad de agua en el medio, ya que sistemas estrictamente anhidros favorecen la formación del oxepano, mientras que cuando se añade agua al sistema el bicíclo es el producto mayoritario. Análogamente, cuando se realizó la sustitución nucleófila catalizada por oro sobre **204**, la presencia o no de tamices moleculares en el medio dio lugar a los productos de sustitución **212** ó **213**, o a los productos **214** y **215** en los que no se incorpora el nucleófilo. Por último, se ha observado que la temperatura de reacción

juega un papel importante en la regioquímica de reacción de Nicholas sobre **204**, ya que el ataque del *N*-metilpirrol tiene lugar preferentemente sobre el carbono contiguo al alquino a temperaturas muy bajas, o sobre el carbono anomérico a temperaturas mayores.

Finalmente, se han llevado a cabo una serie de reacciones para aprovechar la reactividad del cobalto en los productos formados: La reducción de los oxepanos **158** formó los derivados **186** y **187** mediante una reacción en la que estaba implicado un catión de Nicholas. La reacción de Pauson-Khand sobre el 2-viniloxepano dio lugar estereoespecíficamente al tríciclo **184**. La reacción de Vilsmeier-Haack sobre el biciclo **159** formó el 3-desoxiglicol **168**; y a partir de **168** y de los productos de sustitución nucleófila **173** se han sintetizado los complejos **176** y **177** mediante una adición de pirrol al enino, de la que no hay antecedentes en la bibliografía.

Asimismo se ha obtenido el producto **218** mediante una reacción *tándem* catalizada por oro, en la que el *exo*-glicol **204** se trasponía y se abría para formar el aldehído **214**, sobre el cual se acoplaron después dos moléculas de *N*-metilindol.

En resumen, en esta tesis doctoral se ha llevado a cabo el estudio de un nuevo sistema catiónico basado en las reacciones de Ferrier y de Nicholas, que da lugar a un amplio rango de productos en función a seis variables: posición del triple enlace, naturaleza del nucleófilo, formación o no del complejo, presencia o no de agua en el medio, temperatura y tiempo de reacción. La alta diversidad obtenida nos ha llevado a proponer una síntesis orientada a la diversidad basada en estos sistemas.

EXPERIMENTAL

1 Métodos generales

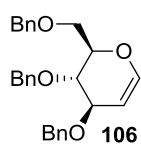
Los espectros de resonancia magnética nuclear de ^1H y ^{13}C se llevaron a cabo en un equipo *Bruker-300*, en un equipo *Varian Inova-300*, en un equipo *Varian Inova-400*, en un equipo *Varian Mercury-400* o en un equipo *Varian Inova-500*; y en cada caso se indica el disolvente en el que se ha realizado el espectro. Los desplazamientos químicos se expresan en la escala δ (ppm) y en el caso de los espectros de ^1H la multiplicidad de las señales viene indicada como s (singlete), d (doblete), t (triplete), c (cuadruplete), q (quintuplete), m (multiplete), dd (doblete de dobletes), etc. Los experimentos de COSY, NOESY, HSQC y HMBC se llevaron a cabo en un equipo *Varian Inova-400* o en un equipo *Varian Inova-500*. Los espectros de masas y los espectros de masas de alta resolución (HRMS) se obtuvieron mediante un equipo *Agilent 6250 Accurate Mass Q-TOF LC/MS* mediante la técnica API-ES en modo positivo. Los puntos de fusión se midieron en un microscopio de platina calentable tipo Kopley y no están corregidos. Los poderes rotatorios ópticos $[\alpha]_D$ se han determinado en un polarímetro *Perkin-Elmer 241 MC* en células de cuarzo de 1 dm, empleando luz amarilla de sodio, expresando en cada caso la temperatura a la que se realizó la medida y la concentración de la muestra expresada en g/100 mL.

Si no se indica lo contrario, todas las reacciones descritas en esta tesis doctoral se llevaron a cabo en atmósfera de argón empleando disolventes secos proporcionados por un sistema de purificación de disolventes anhidros. El seguimiento de las reacciones se llevó a cabo por cromatografía en capa fina (CCF), empleando placas de gel de sílice Merck tipo 60 F₂₅₄ de 0.2 mm de espesor. La detección se realizó en una lámpara de luz ultravioleta ($\lambda = 254$ nm) y por carbonización utilizando como solución reveladora la mezcla *oleum* ($\text{H}_2\text{O} / \text{H}_2\text{SO}_4 / \text{AcOH}$ 4:1:20). La purificación de los productos se llevó a cabo mediante cromatografía tipo flash en columna de gel de sílice Merck (230-400 mesh ASTM).

2 Capítulo 2

En la determinación estructural de los carbohidratos **108** y **115** que aparecen en este capítulo se siguió la numeración habitual en química de carbohidratos, que asigna la posición 1 al carbono anomérico y 2-6 al resto de los carbonos del carbohidrato. Los carbonos de los sustituyentes se numeran como 1', 2' etc.

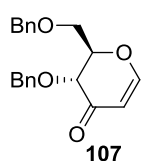
2.1 Síntesis del 3,4,6-tri-*O*-bencil-D-glucal **106**



Siguiendo el método descrito en la bibliografía¹⁴⁴, a una disolución de tri-*O*-acetil-D-glucal **4** comercial (5 g, 18 mmol) en metanol (100 mL) se le adicionó una disolución de metóxido sódico en metanol, obtenida tratando sodio metálico (~ 50 mg) en metanol (25 mL) y se le dejó agitando a temperatura ambiente durante 3 horas. A continuación se diluyó la mezcla con dietiléter (100 mL) y se añadió cloruro amónico sólido hasta alcanzar pH ácido. Se filtró sobre celita para eliminar el precipitado de cloruro sódico formado y se eliminó el disolvente a vacío para obtener el D-glucal. Para eliminar las trazas de metanol, se añadió tolueno al matraz y se volvió a eliminar a vacío.

El D-glucal resultante se disolvió en THF seco (70 mL) y, a 0 °C bajo atmósfera de argón, se añadió hidruro sódico (dispersión 60% en aceite mineral, 2.9 g, 72 mmol). Se dejó formando el alcóxido a 0 °C durante 30 minutos, y a continuación se añadió bromuro de bencilo (10 g, 58 mmol) y yoduro de tetrabutilamonio (330 mg, 0.9 mmol). Se dejó agitando a temperatura ambiente durante 18 horas y se paró la reacción añadiendo agua (100 mL) al medio. Se extrajo con dietiléter (3 x 100 mL), se juntaron las fases orgánicas, se secaron sobre MgSO₄ anhidro y se concentraron a vacío. El crudo resultante se purificó por cromatografía flash (Hexano / Acetato de Etilo 95:5) para obtener **106** (7.2 g, 94%) como un sólido blanco, cuyas señales espectroscópicas concordaban con las bibliográficas.

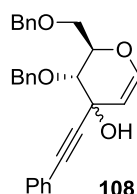
2.2 Síntesis de la cetona **107**



Siguiendo el método de la bibliografía¹⁴⁵ se disolvió el glucal perbencilado **106** (7.2 g, 17 mmol) en acetonitrilo (350 mL) en presencia de tamices moleculares pulverizados en un matraz opaco y, a 0 °C, se añadió diacetoxiyodobenceno (6.9 g, 21 mmol). Se calentó hasta temperatura ambiente y se dejó agitando 10 minutos. A continuación se añadió ácido *p*-toluensulfónico (3.6 g, 21 mmol) y se dejó agitando 50 minutos. Pasado ese tiempo se filtró la mezcla de reacción sobre celita y se lavó la celita con diclorometano. Se lavó la disolución orgánica con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico y con otra de cloruro sódico, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se eliminó el disolvente a vacío. El crudo resultante se purificó por cromatografía flash (Hexano / Acetato de Etilo

7:3) para obtener **107** (9.0 g, 54%) como un aceite incoloro, cuyas señales espectrométricas concordaban con las bibliográficas.

2.3 Síntesis del glical **108**



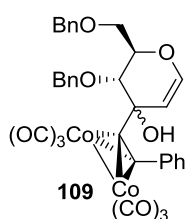
Se disolvió fenilacetileno (0.56 g, 5.4 mmol) en THF (5 mL) seco a -78°C en atmósfera de argón y se añadió una solución de *n*-butil litio 1.6 M en hexano (3.2 mL, 5.1 mmol) mientras se agitaba vigorosamente. Se dejó reaccionando 30 minutos para que se formara el compuesto organolítico, y a continuación se añadió al sistema la cetona **107** (1.1 g, 3.4 mmol) disuelta en THF (10 mL) seco *via* cánula. Se dejó reaccionando a -78°C y, cuando la reacción terminó se diluyó con Et_2O y se lavó con una disolución saturada de NaCl en H_2O . Se secó la fase orgánica sobre MgSO_4 anhidro, se concentró a vacío y se purificó el residuo resultante por cromatografía flash (Hexano / Acetato de Etilo 95:5) para obtener el glical **108** (0.85 g, 58%) como una mezcla de epímeros en C3 imposible de separar cromatográficamente.

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 7.58 – 6.92 (m, 15H), 6.28 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H, H-1_{minor}), 6.19 (dd, $J = 3.2, 1.4$ Hz, 1H, H-1_{mayor}), 5.16 (dd, $J = 2.3, 0.8$ Hz, 1H, H-2_{minor}), 5.09 (d, $J = 2.9$ Hz, 1H, H-2_{mayor}), 4.95 – 4.56 (m, 8H, CH_2Ph), 4.54 – 4.27 (m, 2H, H-4, H-5), 3.79 – 3.65 (m, 2H, H-6_{minor}), 3.71 (dd, $J = 10.9, 4.0$ Hz, 1H, H-6_{mayor}), 3.60 (dd, $J = 10.8, 1.6$ Hz, 1H, H-6_{mayor}).

^{13}C RMN (75 MHz, C_6D_6) δ 142.3, 139.3, 139.3, 139.2, 139.2, 139.0, 138.8, 133.0, 132.3, 132.3, 129.2, 129.1, 129.1, 129.1, 129.0 (x3), 129.0 (x3), 128.9, 128.8 (x2), 128.6 (x2), 128.5, 128.5 (x3), 128.3 (x2), 128.2, 128.2, 128.1 (x2), 128.0, 127.8, 127.5, 124.5, 123.8, 95.1, 94.5, 93.0, 92.2, 88.7, 87.8, 74.1, 73.8, 73.0, 72.8, 72.2, 70.7, 70.5, 70.4, 70.1, 70.0.

HRMS (ESI+) medido 449.1731 ($\text{M} + \text{Na}$)⁺; calculado para $[\text{C}_{28}\text{H}_{26}\text{O}_4 + \text{Na}]^+$ 449.1723.

2.4 Complejación del alquino **109**



Se disolvió el alquino **108** (0.85 g, 2 mmol) en CH_2Cl_2 seco (20 mL) bajo atmósfera de argón a temperatura ambiente. Se añadió el $\text{Co}_2(\text{CO})_8$ (0.82 g, 2.4 mmol) y se dejó reaccionando a temperatura

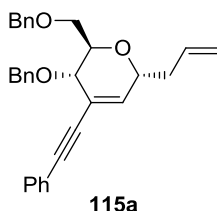
ambiente durante dos horas. A continuación se eliminó el disolvente a vacío y se purificó el residuo por cromatografía flash (Hexano / Acetato de etilo 95:5) para obtener el complejo **109** (3.02 g, 85%), como una mezcla de epímeros en C-3 que se utilizó sin posterior caracterización.

2.5 Método general para realizar el ataque nucleófilo sobre **109**

El complejo **109** (71 mg, 0.1 mmol) se disolvió en CH₂Cl₂ (20 mL) seco y, a -20 °C y bajo atmósfera de argón se añadió el BF₃·Et₂O (1.2 eq.) y el nucleófilo (2 eq.). Se siguió la reacción por CCF (Hexano / AcOEt 8:2), y cuando mostró la total desaparición del material de partida se lavó con una disolución saturada de NaHCO₃ (20 mL). La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se eliminó el disolvente a vacío. Los productos finales se purificaron por cromatografía flash.

Los productos se disolvieron en THF (5 mL) a temperatura ambiente y se añadió el fluoruro de tetrabutilamonio trihidrato (2 eq.). Se siguió la reacción por CCF (Hexano / AcOEt 8:2), y cuando mostró la total desaparición del producto complejado se filtró sobre gel de sílice, se lavó la gel de sílice con Et₂O (10 mL) y se eliminó el disolvente a vacío. Los productos finales se purificaron por cromatografía. Para la reacción de descomplejación no son necesarios ni atmósfera de argón ni disolventes anhidros.

2.5.1 Compuesto **115a**



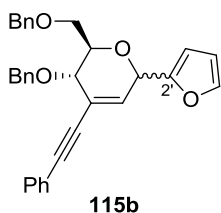
El complejo **109** reaccionó con aliltrimetilsilano (22 mg, 0.2 mmol) durante una hora siguiendo el método general. El crudo obtenido se purificó por cromatografía flash (Hexano / Acetato de etilo 95:5) para obtener **114a** (51 mg, 70%) como un aceite marrón. Su descomplejación formó cuantitativamente el compuesto **115a**, como un sirope amarillento.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7.42 – 7.21 (m, 15H), 6.25 (dd, *J* = 3.0, 1.3 Hz, 1H, H-2), 5.84 (ddt, *J* = 17.1, 10.2, 7.0 Hz, 1H, H-2'), 5.15 – 5.07 (m, 2H, H-3'), 4.91 (d, *J* = 11.1 Hz, 1H, CH₂Ph), 4.60 (d, *J* = 12.1 Hz, 1H, CH₂Ph), 4.58 (d, *J* = 11.1 Hz, 1H, CH₂Ph), 4.49 (d, *J* = 12.1 Hz, 1H, CH₂Ph), 4.36 – 4.29 (m, 1H, H-1), 4.08 (ddd, *J* = 6.3, 2.1, 1.3 Hz, 1H, H-4), 3.94 (ddd, *J* = 6.2, 5.0, 3.6 Hz, 1H, H-5), 3.67 (dd, *J* = 10.4, 5.0 Hz, 1H, H-6), 3.59 (dd, *J* = 10.4, 3.7 Hz, 1H, H-6), 2.49 (dddt, *J* = 14.1, 7.8, 6.5, 1.4 Hz, 1H, H-1'), 2.33 (dddt, *J* = 14.0, 7.8, 6.5, 1.3 Hz, 1H, H-1').

^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3) δ 138.2, 137.5, 134.6, 134.2, 131.6, 130.3, 129.9, 129.1, 128.6, 128.5 (x2), 128.5 (x3), 128.4, 128.4, 128.0, 127.9, 127.8, 123.2, 121.5, 117.9, 90.1, 87.7, 73.5, 73.2, 72.0, 72.0, 71.4, 68.9, 38.2.

HRMS (ESI+) medido 473.2087 ($\text{M} + \text{Na}$) $^+$; calculado para $[\text{C}_{31}\text{H}_{30}\text{O}_3 + \text{Na}]^+$ 473.2087.

2.5.2 Compuesto 115b



El complejo **109** reaccionó con furano (14 mg, 0.2 mmol) siguiendo el método general. El crudo obtenido se purificó por cromatografía flash (Hexano / Acetato de etilo 9:1) para obtener **114b**. Su descomplejación formó cuantitativamente el compuesto **115b**, como un sirope amarillento.

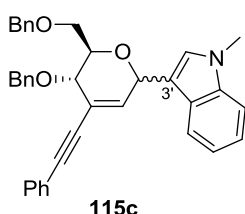
^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 7.65 – 7.08 (m, 15H), 6.40 – 6.32 (m, 3H, H-2, H-3', H-4'), 5.45 (dd, J = 3.7, 2.1 Hz, 1H, H-1 $_{\alpha}$), 5.37 (t, J = 2.4 Hz, 1H, H-1 $_{\beta}$), 5.01 (d, J = 10.9 Hz, 1H, CH₂Ph), 4.66 – 4.51 (m, 2H, CH₂Ph), 4.46 (d, J = 12.1 Hz, 1H, CH₂Ph), 4.35 (td, J = 8.5, 1.9 Hz, 1H, H-4 $_{\alpha}$), 4.29 (ddd, J = 8.8, 3.0, 1.6 Hz, 1H, H-4 $_{\beta}$), 3.86 (ddd, J = 8.7, 4.8, 2.1 Hz, 1H, H-5 $_{\beta}$), 3.79 (ddd, J = 8.4, 3.7, 2.3 Hz, 1H, H-5 $_{\alpha}$), 3.72 (dd, J = 10.7, 3.9 Hz, 1H, H-6), 3.62 (dd, J = 10.7, 2.4 Hz, 1H, H-6).

^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3 , anómero α) δ 151.3, 143.3, 138.2, 138.1, 132.7, 131.7 (x2), 128.6 (x2), 128.5 (x5), 128.4 (x2), 128.2 (x2), 128.2, 127.9, 127.8, 125.0, 123.1, 110.3, 91.0, 87.0, 74.1, 73.6, 73.5, 71.5, 71.3, 68.8.

Señal de C5 del anómero α : 77.8 ppm

HRMS (ESI+) medido 477.2060 ($\text{M} + \text{H}$) $^+$; calculado para $[\text{C}_{32}\text{H}_{28}\text{O}_4 + \text{H}]^+$ 477.2060.

2.5.3 Compuesto 115c



El complejo **109** reaccionó con *N*-metilindol (26 mg, 0.2 mmol) siguiendo el método general. El crudo obtenido se purificó por cromatografía flash (Hexano / Acetato de etilo 95:5) para obtener **114c** cuyos anómeros α y β pudieron ser separados cromatográficamente. Sus descomplejaciones formaron cuantitativamente los compuestos **115c α** y **115c β** , como siropes amarillentos.

115c α : ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 7.86 (d, J = 7.9 Hz, 1H, H-4'), 7.51 – 7.42 (m, 2H, H-6', H-7'), 7.40 – 7.22 (m, 15H), 7.17 (ddd, J = 8.1, 6.6, 1.5 Hz, 1H, H-5'), 7.06 (s, 1H, H-2'), 6.58 (dd, J = 3.7, 1.4 Hz, 1H, H-2), 5.82 (dd, J = 3.8, 1.9 Hz, 1H,

H-1), 5.05 (d, $J = 10.7$ Hz, 1H, CH₂Ph), 4.61 (d, $J = 12.1$ Hz, 1H, CH₂Ph), 4.58 (d, $J = 10.7$ Hz, 1H, CH₂Ph), 4.43 (dt, $J = 8.3, 1.7$ Hz, 1H, H-4), 4.41 (d, $J = 12.2$ Hz, 1H, CH₂Ph), 3.83 – 3.72 (m, 4H, H-5, CH₃), 3.69 (dd, $J = 10.6, 3.6$ Hz, 1H, H-6), 3.54 (dd, $J = 10.5, 2.5$ Hz, 1H, H-6).

¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) δ 138.3, 137.5, 136.4 (x2), 134.0, 131.7 (x2), 129.6, 128.5 (x3), 128.5 (x3), 128.4 (x5), 128.2 (x2), 127.9, 127.7, 123.6, 122.2, 120.0, 119.7, 112.1, 109.4, 90.3, 87.7, 74.3, 73.5, 72.0 (x2), 70.3, 68.8, 32.9.

$[\alpha]_D^{24} +86.03$ (c 1.4, CHCl₃)

HRMS (ESI+) medido 540.2396 (M + H)⁺; calculado para [C₃₇H₃₃NO₃ + H]⁺ 540.2533.

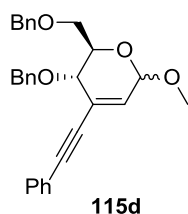
115c β : ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 7.74 (dd, $J = 8.1, 1.2$ Hz, 1H, H-4'), 7.49 – 7.13 (m, 18H), 7.12 (s, 1H, H-2'), 6.48 (bs, $J = 1.5$ Hz, 1H, H-2), 5.63 (t, $J = 2.3$ Hz, 1H, H-1), 5.13 (d, $J = 10.5$ Hz, 1H, CH₂Ph), 4.69 (d, $J = 10.7$ Hz, 1H, CH₂Ph), 4.63 (d, $J = 12.1$ Hz, 1H, CH₂Ph), 4.55 (d, $J = 12.3$ Hz, 1H, CH₂Ph), 4.40 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H, H-4), 3.98 (ddd, $J = 9.0, 5.0, 2.2$ Hz, 1H, H-5), 3.89 – 3.72 (m, 5H, H-6, CH₃).

¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) δ 138.6, 138.4, 138.3, 137.6, 131.7 (x2), 128.6 (x2), 128.6 (x2), 128.6 (x2), 128.5 (x2), 128.2, 128.1 (x1), 128.0, 128.0, 127.8, 126.7, 123.4, 122.8, 122.2, 120.2, 119.7, 113.7, 109.6, 90.6, 87.4, 78.1, 74.3, 73.7, 72.2, 71.7, 70.1, 33.0.

$[\alpha]_D^{24} +0.34$ (c 1.4, CHCl₃)

HRMS (ESI+) medido 540.2386 (M + H)⁺; calculado para [C₃₇H₃₃NO₃ + H]⁺ 540.2533.

2.5.4 Compuesto 115d



El complejo **109** reaccionó con metanol (6 mg, 0.2 mmol) durante una hora siguiendo el método general. El crudo obtenido se purificó por cromatografía flash (Hexano / Acetato de etilo 9:1) para obtener **114d** (60 mg, 83%). como un aceite marrón. Su descomplejación formó cuantitativamente el compuesto **115d**, como un sirope amarillento.

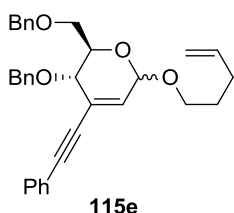
¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7.39 – 7.16 (m, 15H), 6.11 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H, H-2 β), 6.06 (dd, $J = 3.2, 1.8$ Hz, 1H, H-2 α), 5.04 (t, $J = 1.6$ Hz, 1H, H-1 β), 4.95 (d, $J = 3.1$

Hz, 1H, H-1_a), 4.92 (d, $J = 10.7$ Hz, 1H, CH₂Ph), 4.82 (d, $J = 11.3$ Hz, 1H, CH₂Ph), 4.61 (d, $J = 11.3$ Hz, 1H, CH₂Ph), 4.59 (d, $J = 12.2$ Hz, 1H, CH₂Ph), 4.49 (s, 2H, CH₂Ph), 4.46 (d, $J = 10.8$ Hz, 1H, CH₂Ph), 4.44 (d, $J = 12.3$ Hz, 1H, CH₂Ph), 4.24 (dt, $J = 9.6, 1.6$ Hz, 1H, H-4_a), 4.07 – 3.98 (m, 2H, H-4_β, H-5_β), 3.96 (dt, $J = 9.5, 3.1$ Hz, 1H, H-5_a), 3.72 – 3.57 (m, 4H, H-6_a, H-6_β), 3.41 (s, $J = 5.9$ Hz, 3H, OCH₃β), 3.38 (s, $J = 6.2$ Hz, 3H, OCH₃a).

¹³C RMN (101 MHz, CDCl₃) δ 138.3, 138.2, 138.1, 138.0, 133.4, 131.8, 131.7, 128.7 (x2), 128.7, 128.5 (x4), 128.5 (x5), 128.5, 128.4, 128.4 (x3), 128.2 (x2), 128.1 (x2), 127.9 (x2), 127.8 (x4), 127.8 (x2), 127.2, 124.2, 123.0, 122.9, 96.4, 95.7, 92.1, 91.5, 87.3, 86.5, 74.8, 73.6, 73.6, 73.5, 72.9, 71.8, 71.3, 69.9, 69.2, 68.9, 56.0, 55.5.

HRMS (ESI+) medido 463.1799 (M + Na)⁺; calculado para [C₂₉H₂₈O₄ + Na]⁺ 463.1880.

2.5.5 Compuesto 115e



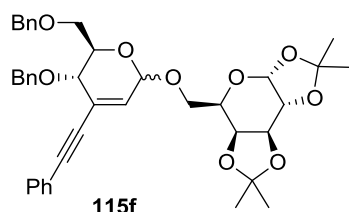
El complejo **109** reaccionó con 5-penten-1-ol (17 mg, 0.2 mmol) durante una hora siguiendo el método general. El crudo obtenido se purificó por cromatografía flash (Hexano / Acetato de etilo 9:1) para obtener **114e** (46 mg, 60%) como un aceite marrón. Su descomplejación formó cuantitativamente el compuesto **115e**, como un sirope amarillento.

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 7.53 – 7.17 (m, 15H), 6.21 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H, H-2_β), 6.15 (dd, $J = 3.2, 1.7$ Hz, 1H, H-2_a), 5.96 – 5.68 (m, 1H, H-4'), 5.19 (t, $J = 1.7$ Hz, 1H, H-1_β), 5.13 (d, $J = 3.1$ Hz, 1H, H-1_a), 5.09 – 4.94 (m, 3H, H-5', CH₂Ph), 4.91 (d, $J = 11.3$ Hz, 1H, CH₂Ph), 4.70 (d, $J = 11.3$ Hz, 1H, CH₂Ph), 4.68 (d, $J = 12.2$ Hz, 1H, CH₂Ph), 4.58 (s, 1H, CH₂Ph), 4.57 (s, 1H, CH₂Ph), 4.53 (d, $J = 10.7$ Hz, 1H, CH₂Ph), 4.51 (d, $J = 12.1$ Hz, 1H, CH₂Ph), 4.32 (dt, $J = 9.3, 1.5$ Hz, 1H, H-4_a), 4.16 – 4.02 (m, 2H, H-4_β, H-1'_a), 3.89 (dt, $J = 9.1, 6.5$ Hz, 1H, H-1'_β), 3.84 – 3.64 (m, 4H, H-5, H-6, H-1'_a), 3.52 (dt, $J = 9.3, 6.6$ Hz, 1H, H-1'_β), 2.17-2.08 (m, 2H, H-3'), 1.71 (p, $J = 7.0$ Hz, 2H, H-2').

¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) δ 138.3, 138.2, 138.2, 138.1, 138.1, 137.9, 133.7, 132.0, 131.7 (x2), 131.7 (x2), 128.7, 128.6, 128.5 (x4), 128.5 (x6), 128.4, 128.4 (x2), 128.2, 128.1, 128.0, 127.9 (x2), 127.8 (x4), 127.8 (x2), 126.9, 123.9, 122.9, 122.9, 115.0, 114.9, 95.5, 94.6, 92.0, 91.4, 87.3, 86.6, 74.7, 73.8, 73.5, 73.4, 72.9, 71.6, 71.3, 69.8, 69.2, 68.8, 68.0, 67.9, 30.5, 30.4, 29.1, 29.0.

HRMS (ESI+) medido 517.2239 ($M + Na$)⁺; calculado para $[C_{33}H_{34}O_4 + Na]^+$ 517.2349.

2.5.6 Compuesto 115f



El complejo **109** reaccionó con 1,2:3,4-di-*O*-isopropiliden- α -D-galactopiranososa (52 mg, 0.2 mmol) durante una hora siguiendo el método general. El crudo obtenido se purificó por cromatografía flash (Hexano / Acetato de etilo 8:2) para obtener **114f** (42 mg, 45%) como un aceite marrón. Su descomplejación formó cuantitativamente el compuesto **115a**, como un sirope amarillento.

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 7.49 – 7.12 (m, 15H), 6.27 (dd, $J = 2.2, 0.7$ Hz, 1H, H-2 _{β}), 6.16 (dd, $J = 3.2, 1.8$ Hz, 1H, H-2 _{α}), 5.55 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H, H-1' _{β}), 5.52 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H, H-1' _{α}), 5.29 (dd, $J = 2.3, 0.9$ Hz, 1H, H-1 _{β}), 5.21 (d, $J = 3.0$ Hz, 1H, H-1 _{α}), 5.01 (d, $J = 10.7$ Hz, 1H, CH₂Ph), 4.88 (d, $J = 11.3$ Hz, 1H, CH₂Ph), 4.68 (d, $J = 11.4$ Hz, 1H, CH₂Ph), 4.63 – 4.53 (m, 3H, CH₂Ph), 4.50 (d, $J = 10.7$ Hz, 1H, CH₂Ph), 4.49 (d, $J = 12.1$ Hz, 1H, CH₂Ph), 4.32 (dd, $J = 5.0, 2.4$ Hz, 1H, H-4 _{β}), 4.40 – 3.61 (m, 19H, H-4 _{α} , H-5, H-6, H-2', H-3', H-4', H-5', H-6'), 1.55 (s, 3H, CH₃), 1.52 (s, 3H, CH₃), 1.45 (s, 3H, CH₃), 1.35 (s, 3H, CH₃), 1.34 (s, 3H, CH₃), 1.34 (s, 3H, CH₃), 1.33 (s, 3H, CH₃), 1.29 (s, 3H, CH₃).

¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃ (anómero β)) δ 138.3, 138.2, 138.1, 138.0, 133.8, 131.8, 131.7 (x2), 131.7 (x2), 128.7, 128.7 (x2), 128.6, 128.5, 128.5 (x3), 128.5 (x4), 128.4, 128.4 (x3), 128.2, 128.2, 127.9, 127.9, 127.8 (x2), 127.8 (x3), 127.7 (x2), 127.1, 123.7, 122.9, 109.4, 109.4, 108.7, 108.7, 96.5, 96.4, 95.8, 95.0, 92.1, 91.4, 87.4, 86.6, 74.6, 73.9, 73.6, 73.5, 73.4, 72.7, 71.6, 71.4, 71.2, 70.9, 70.8, 70.6, 69.8, 69.4, 68.6, 67.6, 67.4, 66.9, 66.2, 65.5, 29.8, 26.2 (x2), 26.1, 25.1, 25.1, 24.6, 24.6.

HRMS (ESI+) medido 691.2885 ($M + Na$)⁺; calculado para $[C_{40}H_{44}O_9 + Na]^+$ 691.2878.

3. Capítulo 3

En la determinación estructural de los carbohidratos que aparecen en este capítulo, incluidos el compuesto acíclico **175** y los 1,6-anhídros **159**, **161**, **178** y **179**, se siguió la numeración habitual en química de carbohidratos. Los carbonos de los sustituyentes se numeraron como 1', 2' etc. y en el caso de los derivados disustituídos, los carbonos del sustituyente en la posición C1 se numeraron 1', 2' etc. y los del otro

sustituyente 1'', 2'' etc. En la determinación estructural de los oxepanos **158** y **160** y el tetrahidrofurano **180** se utilizó la numeración de heterociclos, en la que el heteroátomo ocupa la posición 1. Los biciclos **186** se numeraron siguiendo la numeración del biciclo[3,2,2]nonano. El triciclo **184** se numeró siguiendo la numeración de policiclos fusionados.

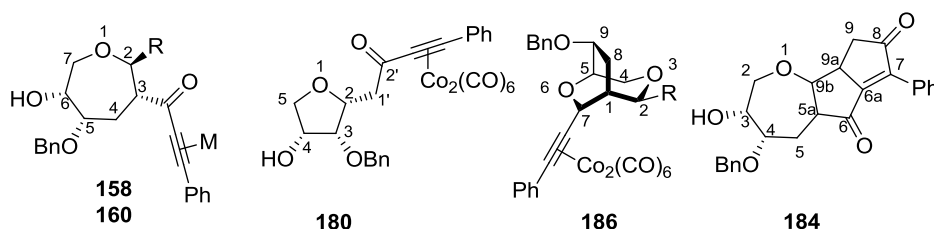


Figura 1 Numeración de los compuestos que no siguen la numeración de carbohidratos.

3.1 Síntesis del glucal **153**

Aplicando el método descrito en la literatura¹⁶¹, se trató a una disolución de tri-*O*-acetil-D-glucal **4** (10.0 g, 36.8 mmol) en metanol (30 mL) con una solución de metóxido sódico en metanol, formada tratando sodio metálico (~ 100 mg) en metanol (50 mL), y se le dejó agitando a temperatura ambiente durante 3 horas. A continuación se diluyó la mezcla con dietiléter (100 mL) y se añadió cloruro amónico sólido hasta alcanzar pH ácido. Se filtró la mezcla de reacción sobre celita para eliminar el precipitado de cloruro sódico formado, y se eliminó el disolvente a vacío para obtener el D-glucal. Para eliminar las trazas de metanol, se añadió tolueno al matraz y se volvió a eliminar a vacío.

El D-glucal **152** resultante se disolvió en DMF (50 mL) y, a 0 °C, se le añadió 2,6-lutidina (5.9 g, 55.2 mmol) y triflato de triisopropil sililo (13.5 g, 44.2 mmol). Se dejó que la reacción se calentase hasta alcanzar la temperatura ambiente y se dejó agitando cuatro horas. A continuación se diluyó la mezcla de reacción con agua (50 mL) y se extrajo con dietiléter (3 x 50 mL). Las fases orgánicas se juntaron, se lavaron con agua (50 mL) y una disolución saturada de cloruro sódico (50 mL); se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron a vacío. El crudo resultante se purificó por cromatografía flash (Hexano / Acetato de etilo 6:4) para obtener el 6-*O*-triisopropilsilil-D-glucal (5.6 g, 50%) como un aceite incoloro; cuyos datos espectroscópicos coincidían con los de la bibliografía.

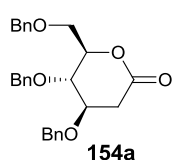
A continuación se disolvió el 6-triisopropilsilil-D-glucal (5.6 g, 18.3 mmol) en DMF (50 mL) y, a 0 °C, se le añadió hidruro sódico (dispersión 60% en aceite mineral, 1.1 g, 44.0 mmol) y se dejó agitando la mezcla de reacción a esta temperatura durante

30 minutos. A continuación se añadió bromuro de bencilo (7.5 g, 44.0 mmol), se dejó que la mezcla de reacción se calentase hasta alcanzar la temperatura ambiente y se dejó agitando durante 18 horas. Después se paró la reacción añadiendo agua (50 mL) y se extrajo con dietiléter (3 x 50 mL). Las fases orgánicas se juntaron, se lavaron con agua (50 mL) y una disolución saturada de cloruro sódico (50 mL), se secaron sobre MgSO_4 y se concentraron a vacío. El crudo resultante se purificó por cromatografía flash (Hexano / Acetato de etilo 6:4) para obtener el 3,4-di-*O*-bencil-6-*O*-isopropilsilil-D-glucal **153** (6.7 g, 76%) como un aceite incoloro; cuyas señales espectroscópicas concordaban con las de la bibliografía.

3.2 Método general para la síntesis de las lactonas **154**

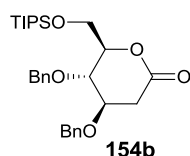
A una disolución del glucal **106** ó **153** correspondiente en dicloroetano, a temperatura ambiente, bajo atmósfera de argón y en presencia de tamices moleculares de 4 Å, se añadió PCC (2 eq.) y se dejó reaccionando a 80 °C durante 6 h. Transcurrido este tiempo se diluyó la mezcla de reacción con Et_2O y se filtró sobre celita. Se eliminó el disolvente a vacío y se purificó el crudo resultante por cromatografía flash (Hexano / Acetato de etilo 8:2).

3.2.1 Síntesis de la lactona **154a**



Siguiendo el método general, el glucal **106** (5.3 g, 13 mmol) reaccionó con PCC (5.6 g, 26 mmol) para obtener la lactona **154a** (2.10 g, 37%) como un sólido blanco, cuyas señales espectroscópicas concordaban con los de la bibliografía¹⁶².

3.2.2 Síntesis de la lactona **154b**



Siguiendo el método general, el glucal **153** (3.8 g, 8 mmol) reaccionó con PCC (3.4 g, 16 mmol) para obtener la lactona **154b** (1.51 g, 44%) como un aceite amarillento.

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 7.32-7.16 (m, 10 H), 4.63 (d, J = 11.3 Hz, CH_2Ph), 4.56 (d, J = 11.7 Hz, CH_2Ph), 4.55 (d, J = 11.4 Hz, CH_2Ph), 4.47 (d, J = 11.8 Hz, CH_2Ph), 4.16 (td, J = 6.6, 3.8 Hz, 1 H, H-5), 3.97-3.84 (m, 3 H, H-4, H-6), 2.81 (dd, J = 16.6, 4.4 Hz, 1 H, H-2), 2.64 (dd, J = 16.5, 5.7 Hz, 1 H, H-2), 1.01-0.96 (m, 21 H, TIPS).

^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3) δ 169.7, 138.0, 137.8, 128.9 (x4), 128.4, 128.4, 128.3 (x2), 128.1 (x2), 81.3, 75.1, 74.8, 73.5, 71.6, 62.9, 34.3, 18.4 (x3), 18.3 (x3), 12.3 (x3).

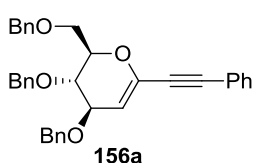
$[\alpha]_{\text{D}}^{25} +30.73$ (c 1.7, CHCl_3).

HRMS (ESI+) medido 499.2876 ($\text{M} + \text{H}^+$); calculado para $[\text{C}_{29}\text{H}_{42}\text{O}_5\text{Si} + \text{H}]^+$ 499.2874.

3.3 Método general para la adición organolítica a lactonas **154**

En un matraz secado en la estufa equipado con un agitador magnético se disolvió bajo argón fenilacetileno (3 eq.) en THF seco (2 mL/mmol de sustrato). Se enfrió el sistema a -78°C y se añadió lentamente *n*-butil litio (3 eq.). Pasada media hora se añadió la lactona **154** correspondiente disuelta en THF seco (4 mL / mmol) *via* cánula y la mezcla de reacción se mantuvo a esta temperatura durante 2 horas. A continuación se añadió oxiclورو de fósforo (4 eq.), se dejó el sistema a temperatura ambiente y se dejó agitando durante 20 minutos. Después se trató con piridina (40 eq.) y se dejó agitando durante la noche. Finalmente se diluyó la mezcla de reacción con H_2O y se extrajo con dietiléter. La fase orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de NaCl, se secó sobre MgSO_4 anhidro y se concentró a vacío. El residuo resultante se purificó por cromatografía flash (Hexano / Acetato de etilo 95:5).

3.3.1 Síntesis del glicol **156a**



Siguiendo el método general la lactona **154a** (2.10 g, 4.86 mmol) formó el glicol **156a** (1.32 g, 53%) como un sólido blanco.

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 7.43-7.14 (m, 20 H), 5.36 (d, $J = 3.0$ Hz, 1 H, H-2), 4.77 (d, $J = 11.2$ Hz, 1 H, CH_2Ph), 4.60 (d, $J = 11.6$ Hz, 1 H, CH_2Ph), 4.59 (d, $J = 11.1$ Hz, 1 H, CH_2Ph), 4.57 (d, $J = 12.1$ Hz, 1 H, CH_2Ph), 4.52 (s, 2 H, CH_2Ph), 4.46 (d, $J = 14.8$ Hz, 1 H, CH_2Ph) 4.22 (dd, $J = 6.2$, 3.1 Hz, 1 H, H-3), 4.09 (dt, $J = 8.7$, 3.2 Hz, 1 H, H-5), 3.88 (dd, $J = 8.8$, 6.3 Hz, 1 H, H-4), 3.80 (dd, $J = 11.1$, 4.4 Hz, 1 H, H-6), 3.75 (dd, $J = 11.1$, 3.0 Hz, 1 H, H-6).

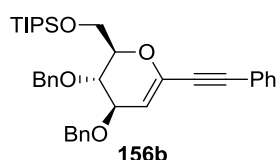
^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3) δ 138.3, 138.2, 138.1, 131.8 (x2), 128.9, 128.5 (x2), 128.4 (x3), 128.4 (x2), 128.4 (x2), 128.2, 128.1 127.9 (x2), 127.8 (x2), 127.8 (x2), 127.6, 122.0, 107.0, 88.8, 83.7, 77.8, 76.3, 73.8 (x2), 73.5, 70.6, 68.2.

p.f. $96-98^\circ\text{C}$

$[\alpha]_{\text{D}}^{25} -3.6$ (c 1.0, CHCl_3)

HRMS (ESI⁺): medido 539.2193 (M + Na)⁺, calculado para [C₃₅H₃₂O₄ + Na]⁺ 539.2198.

3.3.2 Síntesis del glicol 156b



Siguiendo el método general la lactona **154b** (1.00 g, 2.00 mmol) formó el glicol **156b** (0.85 g, 74%) como un aceite incoloro.

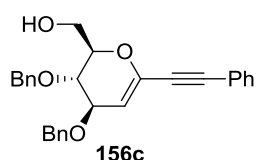
¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 7.58 - 7.32 (m, 15 H), 5.46 (d, *J* = 3.0 Hz, 1 H, H-2), 4.93 (d, *J* = 11.2 Hz, 1 H, CH₂Ph), 4.85 (d, *J* = 11.2 Hz, 1 H, CH₂Ph), 4.74 (d, *J* = 11.7 Hz, 1 H, CH₂Ph), 4.67 (d, *J* = 11.7 Hz, 1 H, CH₂Ph), 4.38-4.33 (m, 1 H, H-5), 4.21-4.05 (m, 3 H, H-4, H-6), 1.31-1.07 (m, 21 H, TIPS).

¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) δ 138.8, 138.6, 138.6, 132.1 (x 2), 129.2 (x 3), 128.8 (x 2), 128.7 (x 2), 128.4 (x 2), 128.2 (x 2), 128.1, 128.1, 122.6, 106.7, 88.7, 84.2, 79.1, 76.4, 74.3, 73.8, 71.2, 62.1, 18.4 (x 6), 12.5 (x 3).

[α]_D²⁸ -17.4 (c 1.1, CHCl₃)

HRMS (ESI⁺): medido 605.3054 (M + Na)⁺, calculado para [C₃₇H₄₆O₄Si + Na]⁺ 605.3063.

3.3 Desililación del glicol 156b para obtener el glicol 156c



El glicol **156b** (1.20 g, 2 mmol) se disolvió en THF (30 mL) y después se le trató con fluoruro de tetrabutilamonio trihidrato (1.07 g, 4 mmol) y ácido acético (0.1 mL, 2 mmol). La mezcla de reacción se dejó agitando durante 24 horas y a continuación se diluyó con acetato de etilo, se lavó con una disolución saturada de bicarbonato sódico, y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo. Se juntaron las fases orgánicas, se secaron sobre sulfato magnésico anhidro y se concentraron a vacío. Se purificó el residuo resultante mediante cromatografía flash (Hexano / Acetato de etilo 6:4) para obtener **156c** (550 mg, 64%) como un sólido blanco.

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 7.65 - 6.97 (m, 15 H), 5.35 (d, *J* = 3.0 Hz, 1 H, H-2), 4.79 (d, *J* = 11.2 Hz, 1 H, CH₂Ph), 4.66 (d, *J* = 11.6 Hz, 1 H, CH₂Ph), 4.61 (d, *J* = 11.3 Hz, 1 H, CH₂Ph), 4.50 (d, *J* = 11.6 Hz, 1 H, CH₂Ph), 4.24 (dd, *J* = 6.5, 3.0 Hz, 1 H, H-3), 4.05 - 3.60 (m, 4 H, H-4, H-5, 2 x H-6).

¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) δ 138.2, 138.1 (x2), 131.9 (x2), 129.1, 128.6 (x4), 128.5 (x2), 128.2 (x2), 128.0, 127.9 (x3), 121.9, 107.3, 89.1, 83.4, 78.5, 76.5, 74.1 (x2), 70.9, 61.6.

p.f. 98-100 °C

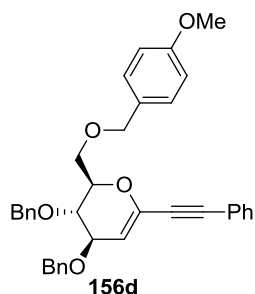
$[\alpha]_D^{29} -16.4$ (c 1.0, CHCl₃)

HRMS (ESI⁺): medido 427.1894 (M + H)⁺; 465.1468 (M+K)⁺, calculado para [C₂₈H₂₆O₄ + H]⁺ 427.1904.

3.4 Método general para la alquilación del glicial **156c**

Sobre una disolución de **156c** (100 mg, 0.23 mmol) en THF seco (5 mL) a 0 °C bajo argón se añadió hidruro sódico (dispersión 60% en aceite mineral, 14 mg, 0.34 mmol). Se agitó a esta temperatura durante 30 minutos y a continuación se añadió el compuesto halogenado correspondiente (1.2 eq.) y yoduro de tetrabutilamonio (5%). Se dejó al sistema subir a temperatura ambiente y se monitorizó la reacción por cromatografía en capa fina (Hexano / Acetato de etilo 8:2). Cuando se observó la desaparición total del producto de partida se diluyó la mezcla de reacción con agua (10 mL) y se extrajo con dietiléter (3 x 15 mL). Las fases orgánicas se juntaron, se concentraron a vacío y se purificaron por cromatografía flash (Hexano / Acetato de etilo 95:5).

3.4.1 Síntesis del glicial **156d**



Siguiendo el método general, se trató **156c** con cloruro de *p*-metoxibencilo (42 mg, 0.28 mmol) para obtener **156d** (65 mg, 54%) como un aceite amarillo.

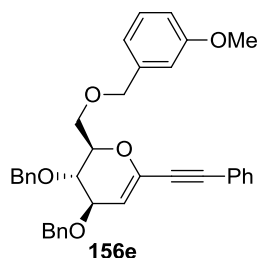
¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 7.73 – 6.74 (m, 19 H), 5.44 (d, *J* = 3.0 Hz, 1 H, H-2), 4.84 (d, *J* = 11.2 Hz, 1 H, CH₂Ar), 4.68 (d, *J* = 11.6 Hz, 1 H, CH₂Ar), 4.66 (d, *J* = 11.2 Hz, 1 H, CH₂Ar), 4.60 (d, *J* = 11.7 Hz, 1 H, CH₂Ar), 4.59 (d, *J* = 11.6 Hz, 1 H, CH₂Ar), 4.51 (d, *J* = 11.7 Hz, 1 H, CH₂Ar), 4.31 (dd, *J* = 6.4, 3.0 Hz, 1 H, H-3), 4.16 (ddd, *J* = 8.7, 4.3, 3.0 Hz, 1 H, H-5), 3.95 (dd, *J* = 8.7, 6.4 Hz, 1 H, H-4), 3.91 – 3.66 (m, 2 H, 2 x H-6), 3.79 (s, 3 H, CH₃O).

¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) δ 159.6, 138.7, 138.6 (x2), 132.2 (x2), 130.5, 129.9 (x2), 129.3, 128.9 (x2), 128.8 (x2), 128.7 (x2), 128.3 (x2), 128.2 (x2), 128.2, 128.1, 122.4, 114.2 (x2), 107.4, 89.1, 84.1, 78.2, 76.7, 74.2 (x2), 73.6, 71.0, 68.3, 55.7.

$[\alpha]_D^{25} +6.71^\circ$ (c 1.0, CHCl₃)

HRMS (ESI⁺): medido: 547.2468 (M + H)⁺; 569.2394 (M + Na)⁺, calculado para [C₃₆H₃₄O₅ + H]⁺ 547.2489.

3.4.2 Síntesis del glicial **156e**



Siguiendo el método general, se trató **156c** con cloruro de *m*-metoxibencilo (42 mg, 0.28 mmol) para obtener **156e** (70 mg, 56%) como un aceite amarillo.

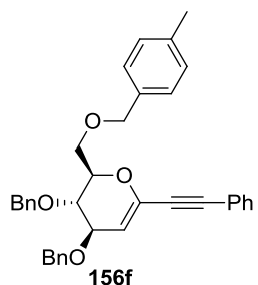
^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 7.62 – 7.38 (m, 2H), 7.38 – 7.08 (m, 13H), 6.99 – 6.86 (m, 2H), 6.82 (ddd, $J = 8.2, 2.5, 1.2$ Hz, 1H), 5.43 (d, $J = 3.0$ Hz, 1H), 4.85 (d, $J = 11.2$ Hz, 1H, CH_2Ar), 4.81 – 4.47 (m, 5H, CH_2Ar), 4.30 (dd, $J = 6.3, 3.1$ Hz, 1H, H-3), 4.16 (ddd, $J = 9.0, 4.3, 3.0$ Hz, 1H, H-5), 3.95 (dd, $J = 8.8, 6.3$ Hz, 1H, H-4), 3.85 (t, $J = 4.0$ Hz, 2H, H-6), 3.78 (s, 3H, OCH_3).

^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3) δ 159.8, 139.8, 138.4, 138.2 (x2), 131.9 (x2), 129.4, 129.0, 128.5 (x2), 128.5 (x2), 128.4 (x2), 128.0 (x3), 127.8 (x3), 122.1, 120.1, 113.5, 113.0, 107.0, 88.8, 83.7, 77.8, 76.4, 73.9 (x2), 73.4, 70.7, 68.3, 55.2, 25.7.

$[\alpha]_D^{25} +20.55$ (c 1.2, CHCl_3)

HRMS (ESI+) medido 569.2296 ($\text{M} + \text{Na}$) $^+$; calculado para $[\text{C}_{36}\text{H}_{34}\text{O}_5 + \text{Na}]^+$ 569.2298.

3.4.3 Síntesis del glicial **156f**



Siguiendo el método general, se trató **156c** con bromuro de *p*-metilbencilo (54 mg, 0.28 mmol) para obtener **156f** (92 mg, 72%) como un aceite incoloro.

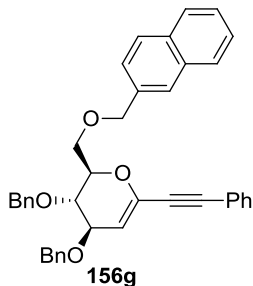
^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 8.01 – 6.94 (m, 19 H), 5.49 (d, $J = 3.1$ Hz, 1 H, H-2), 4.88 (d, $J = 11.1$ Hz, 1 H, CH_2Ar), 4.77 – 4.62 (m, 4 H, CH_2Ar), 4.59 (d, $J = 12.5$ Hz, 1 H, CH_2Ar), 4.35 (dd, $J = 6.5, 3.1$ Hz, 1 H, H-3), 4.20 (dt, $J = 8.9, 4.8$ Hz, 1 H, H-5), 4.00 (dd, $J = 8.9, 6.5$ Hz, 1 H, H-4), 3.93 – 3.84 (m, 2 H, H-6), 2.39 (s, 3 H, Me).

^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3) δ 138.5, 138.3 (x2), 137.5, 135.1, 131.9 (x2), 129.2 (x2), 129.0, 128.6 (x2), 128.5 (x2), 128.4 (x2), 128.2 (x2), 128.0 (x2), 127.9 (x2), 127.8 (x2), 122.2, 107.1, 88.8, 83.8, 77.9, 76.4, 73.9 (x2), 73.6, 70.7, 68.1, 21.3.

$[\alpha]_D^{25} +7.8$ (c 0.9, CHCl_3)

HRMS (ESI+): medido 531.2541 ($\text{M} + \text{H}$) $^+$; 553.2368 ($\text{M} + \text{Na}$) $^+$, calculado para $[\text{C}_{36}\text{H}_{34}\text{O}_5 + \text{H}]^+$ 531.2535.

3.4.4 Síntesis del glicial **156g**



Siguiendo el método general, se trató **156c** con 2-bromometil naftaleno (58 mg, 0.28 mmol) para obtener **156g** (60 mg, 48%) como un sólido blanco.

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 7.99 – 7.07 (m, 22 H), 5.45 (d, $J = 3.0$ Hz, 1 H, H-2), 4.84 (d, $J = 11.2$ Hz, 1 H, CH_2Ar), 4.82 (d, $J = 12.3$ Hz, 1 H, CH_2Ar), 4.74 (d, $J = 12.3$ Hz, 1 H, CH_2Ar), 4.68 (d, $J = 11.6$ Hz, 1 H, CH_2Ar), 4.66 (d, $J = 11.2$ Hz, 1 H, CH_2Ar), 4.58 (d, $J = 11.6$ Hz, 1 H, CH_2Ar), 4.31 (dd, $J = 6.3, 3.0$ Hz, 1 H, H-3), 4.19 (ddd, $J = 8.6, 4.3, 2.9$ Hz, 1 H, H-5), 3.97 (dd, $J = 8.6, 6.3$ Hz, 1 H, H-4), 3.92 (dd, $J = 10.9, 4.3$ Hz, 1 H, H-6), 3.87 (dd, $J = 10.9, 2.9$ Hz, 1 H, H-6).

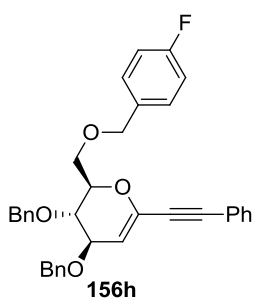
^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3) δ 138.4, 138.2, 138.1, 135.6, 133.3, 133.1, 131.8 (x2), 128.9, 128.5 (x2), 128.4 (x3), 128.2, 128.0, 127.9, 127.9 (x2), 127.8, 127.8 (x2), 127.8 (x2), 126.6, 126.1, 125.9 (x2), 122.0, 107.0, 88.8, 83.8, 77.8, 76.3, 73.9, 73.8, 73.6, 70.6, 68.3.

p.f. 97-100 °C

$[\alpha]_D^{25}$ -6.9 (c 1.0, CHCl_3)

HRMS (ESI⁺): medido 567.2539 ($\text{M} + \text{H}$)⁺; 1150.5274 ($2\text{M} + \text{NH}_4$)⁺, calculado para $[\text{C}_{39}\text{H}_{34}\text{O}_4 + \text{H}]^+$ 567.2535.

3.4.5 Síntesis del glicial **156h**



Siguiendo el método general, se trató **156c** con bromuro de *p*-fluorobencilo (60 mg, 0.28 mmol) para obtener **156h** (108 mg, 68%) como un sólido amarillo.

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 7.48 – 6.79 (m, 19 H), 5.34 (d, $J = 3.0$ Hz, 1 H, H-2), 4.75 (d, $J = 11.3$ Hz, 1 H, CH_2Ar), 4.57 (d, $J = 11.6$ Hz, 1 H, CH_2Ar), 4.56 (d, $J = 11.6$ Hz, 1 H, CH_2Ar), 4.49 (d, $J = 5.6$ Hz, 1 H, CH_2Ar), 4.45 (d, $J = 5.3$ Hz, 1 H, CH_2Ar), 4.41 (d, $J = 12.2$ Hz, 1 H, CH_2Ar), 4.20 (dd, $J = 6.2, 3.0$ Hz, 1 H, H-3), 4.06 (ddd, $J = 8.5, 4.6, 3.0$ Hz, 1 H, H-5), 3.83 (dd, $J = 8.5, 6.2$ Hz, 1 H, H-4), 3.75 (dd, $J = 10.9, 4.6$ Hz, 1 H, H-6), 3.69 (dd, $J = 10.9, 3.0$ Hz, 1 H, H-6).

^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3) δ 162.4 ($^1J_{\text{C,F}} = 245.5$ Hz), 138.3 (x2), 138.2 (x2), 133.9 ($^4J_{\text{C,F}} = 3.1$ Hz), 131.9 (x2), 129.6 ($^3J_{\text{C,F}} = 8.1$ Hz) (x2), 129.0, 128.5 (x2), 128.5

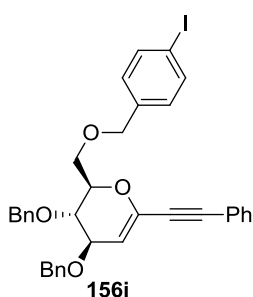
(x2), 128.4 (x2), 127.9 (x2), 127.9 (x3), 122.0, 115.3 ($^2J_{C,F} = 21.4$ Hz) (x2), 107.0, 88.8, 83.7, 77.8, 76.3, 73.9, 73.8, 72.8, 70.7, 68.3.

p.f. 82-86 °C

$[\alpha]^{25}_D -3.60$ (c 1.00, CHCl₃)

HRMS (ESI+): medido 535.2285 (M + H)⁺, calculado para [C₃₅H₃₁FO₄ + H]⁺ 535.2285.

3.4.6 Síntesis del glicial **156i**



Siguiendo el método general, se trató **156c** con bromuro de *p*-yodobencilo (83 mg, 0.28 mmol) para obtener **156i** (96 mg, 78%) como un sólido amarillo.

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 7.56 (d, *J* = 8.1 Hz, 2 H, *o*-I-C₆H₄), 7.45 – 7.11 (m, 15 H), 7.00 (d, *J* = 8.1 Hz, 2 H, *m*-I-C₆H₄), 5.36 (d, *J* = 3.1 Hz, 1 H, H-2), 4.76 (d, *J* = 11.3 Hz, 1 H, CH₂Ar), 4.59 (d, *J* = 11.6 Hz, 1 H, CH₂Ar), 4.57 (d, *J* = 11.4 Hz, 1 H, CH₂Ar), 4.49 (d, *J* = 11.7 Hz, 1 H, CH₂Ar), 4.48 (d, *J* = 12.0 Hz, 1 H, CH₂Ar), 4.41 (d, *J* = 12.0 Hz, 1 H, CH₂Ar), 4.21 (dd, *J* = 6.2, 3.1 Hz, 1 H, H-3), 4.07 (ddd, *J* = 8.8, 4.6, 2.9 Hz, 1 H, H-5), 3.84 (dd, *J* = 8.8, 6.2 Hz, 1 H, H-4), 3.77 (dd, *J* = 10.8, 4.6 Hz, 1 H, H-6), 3.71 (dd, *J* = 10.8, 2.9 Hz, 1 H, H-6).

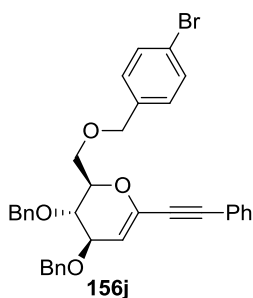
¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) δ 138.4, 138.2 (x2), 138.0, 137.6 (x3), 131.9 (x2), 129.7 (x2), 129.0, 128.6 (x2), 128.6 (x2), 128.5 (x2), 128.0 (x2), 127.9, 127.9 (x2), 122.1, 107.1, 93.2, 88.9, 83.7, 77.8, 76.4, 73.9 (x2), 72.9, 70.8, 68.5.

p.f. 63-65 °C

$[\alpha]^{25}_D +1.7$ (c 1.0, CHCl₃)

HRMS (ESI+): medido 643.1347 (M + H)⁺; 1302.2869 (2M + NH₄)⁺, calculado para [C₃₅H₃₁IO₄ + H]⁺ 643.1345.

3.4.7 Síntesis del glicial **156j**



Siguiendo el método general, se trató **156c** con bromuro de *p*-bromobencilo (70 mg, 0.28 mmol) para obtener **156j** (138 mg, 85%) como un sólido amarillo.

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 7.57 – 7.06 (m, 19 H), 5.46 (d, *J* = 3.1 Hz, 1 H, H-2), 4.86 (d, *J* = 11.2 Hz, 1 H, CH₂Ar), 4.69 (d, *J* = 11.5 Hz, 1 H, CH₂Ar), 4.67 (d, *J* = 11.3 Hz, 1 H, CH₂Ar), 4.64 – 4.47 (m, 3 H, CH₂Ar), 4.31 (dd, *J* = 6.3, 3.1 Hz, 1 H, H-3), 4.17 (ddd, *J* = 8.9,

5.2, 3.1 Hz, 1 H, H-5), 3.94 (dd, $J = 8.9, 6.3$ Hz, 1 H, H-4), 3.87 (dd, $J = 10.9, 5.2$ Hz, 1 H, H-6), 3.80 (dd, $J = 10.9, 3.1$ Hz, 1 H, H-6).

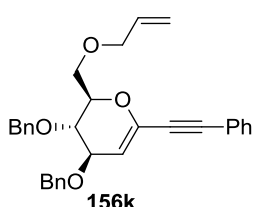
^{13}C RMN (CDCl_3 , 75MHz) δ 138.3, 138.1 (x2), 137.2, 131.9 (x2), 131.5 (x2), 129.8, 129.5 (x2), 129.1, 129.0, 128.5 (x2), 128.5 (x2), 128.4 (x2), 127.9 (x2), 127.9 (x2), 122.0, 121.6, 107.0, 88.9, 83.6, 77.7, 76.2, 73.8 (x2), 72.8, 70.7, 68.4.

p.f. 51-54 °C

$[\alpha]_D^{25}$ -0.3 (c 1.1, CHCl_3)

HRMS (ESI+): medido 595.1478 ($\text{M} + \text{H}$) $^+$, calculado para $[\text{C}_{35}\text{H}_{31}\text{BrO}_4 + \text{H}]^+$ 595.1484.

3.4.8 Síntesis del glicol **156k**



Siguiendo el método general, se trató **156c** con bromuro de alilo (34 mg, 0.28 mmol) para obtener **156k** (76 mg, 71%) como un aceite incoloro.

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 7.52 – 7.46 (m, 2H), 7.39 – 7.25 (m, 13H), 5.95 (ddt, $J = 17.3, 10.4, 5.6$ Hz, 1H, H-2'), 5.45 (d, $J = 3.0$ Hz, 1H, H-2), 5.32 (dq, $J = 17.2, 1.6$ Hz, 1H, H-3'), 5.21 (ddd, $J = 10.4, 3.0, 1.5$ Hz, 1H, H-3'), 4.89 (d, $J = 11.3$ Hz, 1H, CH_2Ph), 4.75 (d, $J = 11.3$ Hz, 1H, CH_2Ph), 4.70 (d, $J = 11.7$ Hz, 1H, CH_2Ph), 4.61 (d, $J = 11.6$ Hz, 1H, CH_2Ph), 4.33 (dd, $J = 6.3, 3.0$ Hz, 1H, H-3), 4.19 – 4.06 (m, 3H, H-5, H-1'), 3.96 (dd, $J = 8.8, 6.3$ Hz, 1H, H-4), 3.88 – 3.78 (m, 2H, H-6).

^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3) δ 138.5, 138.3, 138.3, 134.7, 131.9 (x2), 129.0, 128.6 (x2), 128.5 (x2), 128.4 (x2), 128.0 (x2), 127.9 (x3), 127.8, 122.1, 117.3, 107.1, 88.8, 83.7, 77.9, 76.5, 74.0 (x2), 72.6, 70.7, 68.3.

$[\alpha]_D^{25}$ +24.60 (c 1.2, CHCl_3)

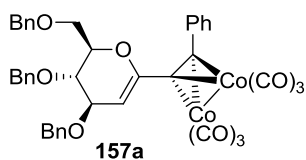
HRMS (ESI+) medido 489.2034 ($\text{M} + \text{Na}$) $^+$; calculado para $[\text{C}_{31}\text{H}_{30}\text{O}_4 + \text{Na}]^+$ 489.2034.

3.5 Método general para la cobaltación de **156** para obtener **157**

Sobre una disolución de **156** en diclorometano seco (10 mL / mmol) se añadió octacarbonildicobalto (1.2 eq.). El medio de reacción se oscureció inmediatamente y se le dejó agitando a temperatura ambiente durante dos horas. A continuación se eliminó el disolvente a vacío y se purificó el producto resultante por cromatografía flash. Los complejos **157c-k** se utilizaron sin posterior caracterización. (Para **157c**: 75%; **157d**:

80%; **157e**: 77%; **157f**: 98%; **157g**: 83%; **157h**: 76%; **157i**: 90%; **157j**: 70%; **157k**: 70%)

3.5.1 Síntesis del complejo **157a**

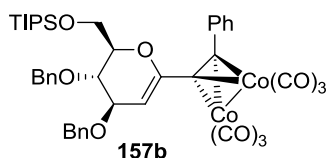


Siguiendo el método general, **156a** (2.6 g, 5.0 mmol) reaccionó con octacarbonildicobalto (2 g, 6 mmol) en diclorometano seco. Se purificó el producto crudo por cromatografía flash (Hexano / Acetato de etilo 95:5) para obtener **157a** (3.45 g, 86 %) como un aceite marrón.

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 7.75 – 7.19 (m, 20 H), 5.45 (d, J = 3.0 Hz, 1 H, H-2), 4.91 (d, J = 11.3 Hz, 1 H, CH_2Ph), 4.78 (d, J = 11.3 Hz, 1 H, CH_2Ph), 4.66 (s, 2 H, CH_2Ph), 4.63 (d, J = 12.0 Hz, 1 H, CH_2Ph), 4.56 (d, J = 12.0 Hz, 1 H, CH_2Ph), 4.37 (dd, J = 6.3, 3.0 Hz, 1 H, H-3), 4.26 (ddd, J = 9.0, 4.1, 2.5 Hz, 1 H, H-5), 4.10 (dd, J = 9.0, 6.3 Hz, 1 H, H-4), 3.97 (dd, J = 10.9, 4.1 Hz, 1 H, H-6), 3.84 (dd, J = 10.9, 2.5 Hz, 1 H, H-6).

^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3) δ 199.1 (x6), 152.3, 138.5, 138.5, 138.4, 137.9, 129.8 (x2), 128.9 (x2), 128.6 (x2), 128.5 (x2), 128.4 (x2), 128.0, 128.0 (x2), 127.9 (x2), 127.8 (x2), 127.6, 127.6 (x2), 101.2, 91.5, 84.4, 78.2, 77.6, 74.6, 74.0, 73.7, 70.9, 68.8.

3.5.2 Síntesis del complejo **157b**



Siguiendo el método general, **156b** (854 mg, 1.46 mmol) reaccionó con octacarbonildicobalto (600 mg, 1.76 mmol) en diclorometano seco. Se purificó el producto crudo por cromatografía flash (Hexano / Acetato de etilo 98:2) para obtener **157b** (1.10 g, 87 %) como un aceite marrón.

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 7.61 – 7.14 (m, 15 H), 5.35 (d, J = 3.1 Hz, 1 H, H-2), 4.87 (d, J = 11.4 Hz, 1 H, CH_2Ph), 4.73 (d, J = 11.4 Hz, 1 H, CH_2Ph), 4.55 (s, 2 H, CH_2Ph), 4.31 – 4.25 (m, 1 H, H-5), 4.07 – 3.99 (m, 4 H, H-3, H-4, 2 x H-6), 1.09 – 0.82 (m, 21 H, TIPS).

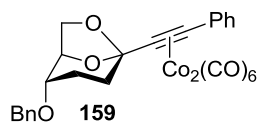
^{13}C -RMN (75 MHz, CDCl_3) δ 199.1 (x6), 153.1, 138.8, 138.5, 138.0, 129.8 (x2), 128.9 (x2), 128.6 (x2), 128.5 (x2), 128.1 (x2), 128.0, 127.9, 127.8 (x2), 127.7, 101.7, 91.9, 84.9, 80.1, 77.9, 74.2, 73.6, 70.9, 62.2, 18.2 (x6), 12.1 (x3).

HRMS (ESI+) medido 869.1622 ($\text{M} + \text{H}$) $^+$; calculado para $[\text{C}_{43}\text{H}_{46}\text{Co}_2\text{O}_{10}\text{Si} + \text{H}]^+$ 869.1597.

3.6 Formación de los oxepanos **158** y del biciclo **159**

Se trató a una disolución del complejo de cobalto **156** correspondiente en diclorometano (100 mL/mmol) con $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ (1.2 eq.) a -20°C bajo atmósfera de argón en presencia de tamices moleculares pulverizados de 4 Å. El sistema se mantuvo a esta temperatura hasta que se observó la completa desaparición del sustrato de partida por cromatografía en capa fina (Hexano / Acetato de etilo 8:2), y después se paró la reacción añadiendo una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico. Se separaron las fases y la fase acuosa se extrajo con diclorometano. Se juntaron las fases orgánicas, se lavaron con una disolución saturada de cloruro sódico, se secaron sobre sulfato sódico, y se concentraron a vacío. El crudo resultante se purificó por cromatografía flash (Hexano / Acetato de etilo en gradiente desde 95:5 hasta 8:2) para obtener el biciclo **159** como un aceite marrón seguido del oxepano **158** correspondiente.

Para **159**:

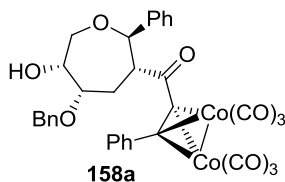


^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 7.70 (dd, $J = 7.6, 1.7$ Hz, 2 H.), 7.47-7.22 (m, 8 H), 4.84 (d, $J = 3.0$ Hz, 1 H, H-5), 4.72 (d, $J = 12.4$ Hz, 1 H, CH_2Ph), 4.67 (d, $J = 12.3$ Hz, 1 H, CH_2Ph), 4.03-3.94 (m, 2 H, H-6), 3.47 (td, $J = 3.9, 1.9$ Hz, 1 H, H-4), 2.34 (dt, $J = 12.4, 5.6$ Hz, 1 H, H-2), 2.20-2.05 (m, 1 H, H-3), 2.00-1.86 (m, 2 H, H-2, H-3).

^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3) δ 199.4, 138.8, 137.8, 130.3 (x 2), 128.9 (x 2), 128.6 (x 2), 128.0, 127.8, 127.6 (x 2), 109.6, 94.2, 89.9, 76.6, 72.8, 70.3, 67.7, 34.0, 23.2.

HRMS (ESI+) medido 606.9816 ($\text{M} + \text{H}$) $^+$; calculado para $[\text{C}_{27}\text{H}_{20}\text{Co}_2\text{O}_9 + \text{H}]^+$ 606.9844.

3.6.1 Oxepano **158a**



Siguiendo el método general se obtuvo, a partir del complejo **157a** (80 mg, 0.10 mmol), el biciclo **159** (14 mg, 23%) seguido del oxepano **158a** (43 mg, 61%) como un aceite marrón.

Para **158a**:

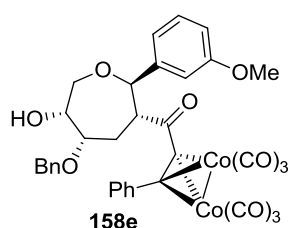
^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 7.37-7.23 (m, 15 H.), 5.02 (d, $J = 10.2$ Hz, 1 H, H-2), 4.53 (d, $J = 11.4$ Hz, 1 H, CH_2Ph), 4.42 (d, $J = 11.3$ Hz, 1 H, CH_2Ph), 4.37-4.28 (m, 2 H, H-6, H-7), 3.90 (d, $J = 10.7$ Hz, 1 H, H-5), 3.68 (dd, $J = 15.3, 8.8$ Hz, 1 H, H-

7), 3.47 (dt, $J = 10.5, 3.3$ Hz, 1 H, H-3), 2.65 (td, $J = 13.9, 10.8$ Hz, 1 H, H-4_{ax}), 2.49 (d, $J = 2.2$ Hz, 1 H, OH), 2.14 (d, $J = 14.6$ Hz, 1 H, H-4_{eq})

^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3) δ 204.0, 198.0 (x6), 141.3, 137.7, 136.4, 129.4 (x2), 129.0 (x2), 128.6 (x3), 128.5, 128.0 (x2), 127.8 (x2), 127.5, 127.0 (x2), 93.5, 86.1, 85.8, 79.4, 72.5, 71.3, 70.7, 59.1, 31.3.

HRMS (ESI+) medido 713.0274 ($\text{M} + \text{H}$)⁺; calculado para $[\text{C}_{34}\text{H}_{26}\text{Co}_2\text{O}_{10} + \text{H}]^+$ 713.0263.

3.6.2 Oxepano 158e



Seguendo el método general se obtuvo, a partir del complejo **157e** (470 mg, 0.56 mmol), el biciclo **159** (218 mg, 64%) seguido del oxepano **158e** (100 mg, 24%) como un aceite marrón.

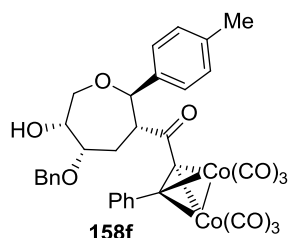
Para **158e**:

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 7.47 – 7.22 (m, 10H), 7.18 (t, $J = 8.1$ Hz, 1H, H-5'), 6.95 – 6.85 (m, 2H, H-2', H-4'), 6.80 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H, H-6'), 5.01 (d, $J = 10.2$ Hz, 1H, H-2), 4.55 (d, $J = 11.4$ Hz, 1H, CH_2Ph), 4.43 (d, $J = 11.4$ Hz, 1H, CH_2Ph), 4.39 – 4.28 (m, 2H, H-6, H-7), 3.91 (dd, $J = 9.1, 2.7$ Hz, 1H, H-5), 3.74 (s, 3H, OMe), 3.67 (dd, $J = 14.9, 9.0$ Hz, 1H, H-7), 3.45 (td, $J = 10.8, 3.5$ Hz, 1H, H-3), 2.66 (dt, $J = 14.1, 10.8$ Hz, 1H, H-4), 2.51 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H, OH), 2.14 (d, $J = 14.9$ Hz, 1H, H-4).

^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3) δ 203.9, 198.1 (x6), 159.8, 143.0, 137.8, 136.5, 129.7, 129.5 (x2), 129.1 (x2), 128.7 (x3), 128.1, 127.9 (x2), 119.3, 114.1, 112.3, 93.6, 86.4, 86.0, 79.5, 72.6, 71.5, 70.6, 59.3, 55.3, 31.6.

HRMS (ESI+) medido 743.0359 ($\text{M} + \text{H}$)⁺; calculado para $[\text{C}_{35}\text{H}_{28}\text{Co}_2\text{O}_{11} + \text{H}]^+$ 743.0368.

3.6.3 Oxepano 158f



Seguendo el método general se obtuvo, a partir del complejo **157f** (130 mg, 0.16 mmol), el biciclo **159** (45 mg, 46%) seguido del oxepano **158f** (43 mg, 38%) como un aceite marrón.

Para **158f**:

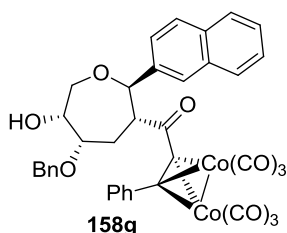
^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 7.59 – 6.85 (m, 14 H), 4.90 (d, $J = 10.6$ Hz, 1 H, H-2), 4.46 (d, $J = 11.5$ Hz, 1 H, CH_2Ph), 4.34 (d, $J = 11.5$ Hz, 1 H, CH_2Ph), 4.29 – 4.17 (m, 2 H, H-5, H-7), 3.81 (ddd, $J = 9.2, 2.9, 1.8$ Hz, 1 H, H-6), 3.59 (dd, $J = 15.9,$

9.2 Hz, 1 H, H-7), 3.38 (td, $J = 10.6, 3.5$ Hz, 1 H, H-3), 2.57 (dt, $J = 14.3, 10.6$ Hz, 1 H, H-4), 2.40 (d, $J = 2.9$ Hz, 1 H, OH), 2.20 (s, 3 H, CH₃), 2.05 (d, $J = 14.3$ Hz, 1 H, H-4).

¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) δ 204.1, 198.1 (x6), 138.4, 137.8, 137.8, 136.5, 129.5 (x2), 129.3 (x2), 129.1 (x2), 128.6 (x2), 128.6, 128.1, 127.9 (x2), 126.9 (x2), 93.7, 86.3 (x2), 79.6, 72.4, 71.4, 70.7, 59.2, 31.5, 21.2.

HRMS (ESI⁺) medido 727.1458 (M + H)⁺; calculado para [C₃₅H₂₈Co₂O₁₀ + H]⁺ 727.0419

3.6.4 Oxepano **158g**



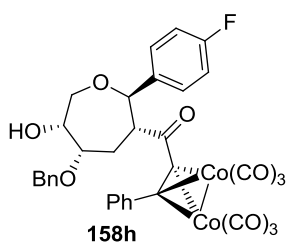
Siguiendo el método general se obtuvo, a partir del complejo **157g** (75 mg, 0.09 mmol), el biciclo **159** (17 mg, 30%) seguido del oxepano **158g** (44 mg, 62%) como un aceite marrón.

Para **158g**:

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 7.91 – 6.87 (m, 17 H), 5.19 (d, $J = 10.4$ Hz, 1 H, H-2), 4.59 (d, $J = 11.4$ Hz, 1 H, CH₂Ph), 4.46 (d, $J = 11.4$ Hz, 1 H, CH₂Ph), 4.42 – 4.32 (m, 2 H, H-5, H-7), 3.98 (dt, $J = 8.7, 1.9$ Hz, 1 H, H-6), 3.73 (dd, $J = 15.3, 8.7$ Hz, 1 H, H-7), 3.57 (td, $J = 10.4, 3.5$ Hz, 1 H, H-3), 2.73 (dt, $J = 14.1, 10.4$ Hz, 1 H, H-4), 2.20 (d, $J = 14.1$ Hz, 1 H, H-4).

¹³C RMN (101 MHz, CDCl₃) δ 204.3, 198.0 (x6), 138.8, 137.8, 136.2, 133.3 (x2), 129.3 (x2), 128.9 (x2), 128.7 (x2), 128.6, 128.6, 128.3, 128.2, 127.9 (x2), 127.1, 126.2, 126.2, 126.1, 124.9, 93.8, 86.5, 86.0, 79.6, 72.8, 71.5, 70.8, 59.5, 31.7.

3.6.5 Oxepano **158h**



Siguiendo el método general se obtuvo, a partir del complejo **157h** (125 mg, 0.15 mmol), el biciclo **159** (27 mg, 30%) seguido del oxepano **158h** (69 mg, 63%) como un aceite marrón.

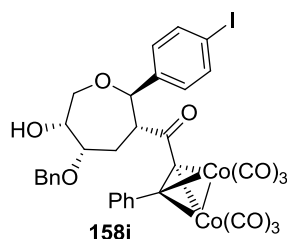
Para **158h**:

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 7.85 – 6.85 (m, 14 H), 5.02 (d, $J = 10.6$ Hz, 1 H, H-2), 4.57 (d, $J = 11.4$ Hz, 1 H, CH₂Ph), 4.45 (d, $J = 11.4$ Hz, 1 H, CH₂Ph), 4.40 – 4.30 (m, 2 H, H-5, H-7), 3.93 (dt, $J = 9.6, 2.4$ Hz, 1 H, H-6), 3.70 (dd, $J = 15.6, 9.6$ Hz, 1 H, H-7), 3.43 (td, $J = 10.6, 3.7$ Hz, 1 H, H-3), 2.67 (dt, $J = 14.3, 10.6$ Hz, 1 H, H-4), 2.50 (d, $J = 2.4$ Hz, 1 H, OH), 2.17 (d, $J = 14.3$ Hz, 1 H, H-4).

^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3) δ 204.1, 198.0 (x6), 162.5 ($^1J_{\text{C,F}} = 246.7$ Hz), 137.8, 137.4, 136.4, 129.4 (x2), 129.1 (x2), 128.8 (x2), 128.7 (x3), 128.1, 127.9 (x2), 115.4 ($^2J_{\text{C,F}} = 21.5$ Hz) (x2), 93.8, 86.1, 85.6, 79.4, 72.8, 71.5, 70.8, 59.6, 31.3.

HRMS (ESI+) medido 731.0145 ($\text{M} + \text{H}$) $^+$; calculado para $[\text{C}_{34}\text{H}_{25}\text{Co}_2\text{FO}_{10} + \text{H}]^+$ 731.0169.

3.6.6 Oxepano **158i**



Siguiendo el método general se obtuvo, a partir del complejo **157i** (100 mg, 0.11 mmol), el biciclo **159** (16 mg, 24%) seguido del oxepano **158i** (50 mg, 54%) como un aceite marrón.

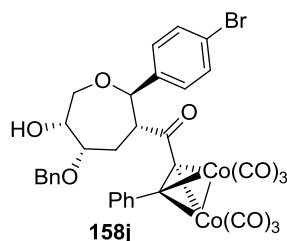
Para **158i**:

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 7.62 (d, $J = 8.2$ Hz, 2 H, *o* $\text{I-C}_6\text{H}_4$), 7.51 – 7.20 (m, 10 H), 7.09 (d, $J = 8.2$ Hz, 2 H, *m* $\text{I-C}_6\text{H}_4$), 4.99 (d, $J = 10.7$ Hz, 1 H, H-2), 4.57 (d, $J = 11.3$ Hz, 1 H, CH_2Ph), 4.45 (d, $J = 11.3$ Hz, 1 H, CH_2Ph), 4.39 – 4.27 (m, 2 H, H-5, H-7), 3.92 (d, $J = 9.7$ Hz, 1 H, H-6), 3.69 (dd, $J = 16.3, 9.7$ Hz, 1 H, H-7), 3.40 (td, $J = 10.7, 4.2$ Hz, 1 H, H-3), 2.67 (dt, $J = 14.6, 10.7$ Hz, 1 H, H-4), 2.48 (d, $J = 2.4$ Hz, 1 H, OH), 2.17 (d, $J = 14.6$ Hz, 1 H, H-4).

^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3) δ 204.1, 197.9 (x6), 141.2, 137.7 (x2), 136.4, 132.1, 129.4 (x2), 129.2 (x2), 129.0 (x2), 128.8, 128.7 (x2), 128.4, 128.2, 127.9 (x2), 93.8, 86.0, 85.6, 79.4, 72.8, 71.5, 70.9, 66.0, 31.5.

HRMS (ESI+) medido 838.9253 ($\text{M} + \text{H}$) $^+$; calculado para $[\text{C}_{34}\text{H}_{25}\text{Co}_2\text{IO}_{10} + \text{H}]^+$ 838.9229.

3.6.7 Oxepano **158j**



Siguiendo el método general se obtuvo, a partir del complejo **157j** (100 mg, 0.11 mmol), el biciclo **159** (14 mg, 21%) seguido del oxepano **158j** (48 mg, 54%) como un aceite marrón.

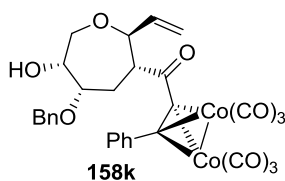
Para **158j**:

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 7.55 – 7.09 (m, 14 H), 4.97 (d, $J = 10.6$ Hz, 1 H, H-2), 4.54 (d, $J = 11.4$ Hz, 1 H, CH_2Ph), 4.41 (d, $J = 11.5$ Hz, 1 H, CH_2Ph), 4.36 – 4.24 (m, 2 H, H-5, H-7), 3.89 (d, $J = 10.6$ Hz, 1 H, H-6), 3.66 (dd, $J = 16.1, 9.3$ Hz, 1 H, H-7), 3.37 (td, $J = 10.6, 3.5$ Hz, 1 H, H-3), 2.64 (dt, $J = 13.2, 10.6$ Hz, 1 H, H-4), 2.48 (d, $J = 2.7$ Hz, 1 H, OH), 2.14 (d, $J = 13.2$ Hz, 1 H, H-4).

^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3) δ 204.1, 198.0 (x6), 140.6, 137.8, 136.4, 131.7 (x2), 129.4 (x2), 129.2 (x2), 128.8 (x3), 128.7 (x2), 128.2, 127.9 (x2), 122.1, 93.9, 86.0, 85.6, 79.4, 72.8, 71.5, 70.9, 59.5, 31.4.

HRMS (ESI+) medido 895.1891 ($\text{M} + \text{H}$) $^+$; calculado para $[\text{C}_{34}\text{H}_{25}\text{BrCo}_2\text{O}_{10} + \text{H}]^+$ 895.1866.

3.6.8 Oxepano **158k**



Siguiendo el método general se obtuvo, a partir del complejo **157k** (776 mg, 1.03 mmol), el biciclo **159** (314 mg, 50%) seguido del oxepano **158k** (300 mg, 44%) como un aceite marrón.

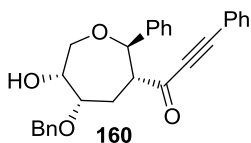
Para **158k**:

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 7.68 – 7.55 (m, 2H), 7.44 – 7.12 (m, 8H), 5.79 (ddd, $J = 16.9, 10.5, 6.2$ Hz, 1H, H-1'), 5.28 (dt, $J = 17.2, 1.4$ Hz, 1H, H-2'), 5.13 (dt, $J = 10.5, 1.3$ Hz, 1H, H-2'), 4.55 (dd, $J = 10.3, 6.2$ Hz, 1H, H-2), 4.48 (d, $J = 11.5$ Hz, 1H, CH_2Ph), 4.39 (d, $J = 11.5$ Hz, 1H, CH_2Ph), 4.23 – 4.15 (m, 1H, H-6), 4.07 (dd, $J = 13.2, 5.0$ Hz, 1H, H-7), 3.71 – 3.59 (m, 2H, H-5, H-7), 3.13 (td, $J = 10.7, 2.7$ Hz, 1H, H-3), 2.62 – 2.47 (m, 2H, H-4, OH), 2.00 (d, $J = 14.8$ Hz, 1H, H-4).

^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3) δ 204.0, 198.5 (x6), 138.1, 136.9, 130.0 (x2), 129.6 (x2), 129.2, 128.9 (x2), 128.4, 128.2 (x2), 127.4, 117.4, 93.9, 86.9, 83.9, 80.0, 71.6, 70.6, 70.0, 56.8, 30.9.

HRMS (ESI+) medido 663.0082 ($\text{M} + \text{H}$) $^+$; calculado para $[\text{C}_{30}\text{H}_{24}\text{Co}_2\text{O}_{10} + \text{H}]^+$ 663.0106.

3.7 Desmetalación de **158a**



Se trató a una disolución de **158a** (100 mg, 0.14 mmol) en THF (5 mL) con I_2 (70 mg, 0.28 mmol) a 0 °C. La reacción se mantuvo a esta temperatura hasta que por cromatografía en capa fina (Hexano / Acetato de etilo 6:4) se observó la completa desaparición del complejo de partida. A continuación se paró la reacción con una solución saturada de bicarbonato sódico en agua y se extrajo con acetato de etilo. Se juntaron las fases orgánicas, se lavaron con una solución acuosa al 10% de tiosulfato sódico, se secaron sobre sulfato magnésico y se concentraron a vacío. El producto crudo resultante se purificó por cromatografía flash (Hexano / Acetato de etilo 8:2) para obtener **160** (44 mg, 74%) como un sirope incoloro.

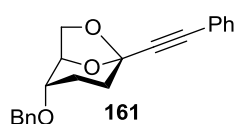
^1H RMN (CDCl_3) δ 7.67 – 7.00 (m, 15 H), 5.10 (d, $J = 9.3$ Hz, 1 H, H-2), 4.77 (d, $J = 11.7$ Hz, 1 H, CH_2Ph), 4.56 (d, $J = 11.7$ Hz, 1 H, CH_2Ph), 4.26 – 4.00 (m, 2 H, H-6, H-7), 3.90 (ddd, $J = 9.3, 3.2, 1.6$ Hz, 1 H, H-5), 3.69 (dd, $J = 12.7, 6.6$ Hz, 1 H, H-7), 3.22 (td, $J = 9.3, 4.0$ Hz, 1 H, H-3), 2.82 (dt, $J = 14.3, 9.3$ Hz, 1 H, H-4), 2.41 (d, $J = 4.9$ Hz, 1 H, OH), 2.20 (ddd, $J = 14.3, 4.0, 1.6$ Hz, 1 H, H-4).

^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3) δ 187.3, 141.4, 137.9, 133.2 (x2), 131.0, 128.8 (x2), 128.7 (x2), 128.7 (x2), 128.2, 128.2, 128.0 (x2), 126.9 (x2), 119.8, 92.9, 87.3, 83.2, 79.3, 72.0, 71.2, 71.0, 59.0, 28.7.

$[\alpha]^{25}_{\text{D}} +10.2$ (c 1.0, CHCl_3)

HRMS (ESI+): medido: 427.1907 ($\text{M} + \text{H}$) $^+$, calculado para $[\text{C}_{28}\text{H}_{26}\text{O}_4 + \text{H}]^+$ 427.1904.

3.8 Desmetalación de **159**



Se trató a una disolución de **159** (72 mg, 0.12 mmol) en THF (5 mL) con I_2 (60 mg, 0.24 mmol) a 0 °C. La reacción se mantuvo a esta temperatura hasta que por cromatografía en capa fina (Hexano / Acetato de etilo 8:2) se observó la completa desaparición del complejo de partida. A continuación se paró la reacción con una solución saturada de bicarbonato sódico en agua y se extrajo con acetato de etilo. Se juntaron las fases orgánicas, se lavaron con una solución acuosa al 10% de tiosulfato sódico, se secaron sobre sulfato magnésico y se concentraron a vacío. El producto crudo resultante se purificó por cromatografía flash (Hexano / Acetato de etilo 9:1) para obtener **161** (27 mg, 26%) como un sólido blanco.

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 7.51 – 7.46 (m, 2H), 7.42 – 7.25 (m, 8H), 4.77 – 4.70 (m, 1H, H-5), 4.66 (s, 2H, CH_2Ph), 4.00 (dd, $J = 7.5, 5.5$ Hz, 1H, H-6), 3.84 (dd, $J = 7.5, 1.0$ Hz, 1H, H-6), 3.39 – 3.33 (m, 1H, H-4), 2.45 – 2.24 (m, 1H, H-3), 2.08 – 1.80 (m, 3H, H-2, H-3).

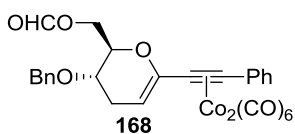
^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3) δ 138.3, 132.1 (x2), 129.1, 128.6 (x2), 128.4 (x2), 127.9, 127.8 (x2), 121.8, 101.7, 85.2, 85.0, 76.4, 72.0, 70.6, 67.31 34.0, 21.8.

p.f. 99-103 °C

$[\alpha]^{25}_{\text{D}} -33.2$ (c 1.4, CHCl_3)

HRMS (ESI+): medido 321.1496 ($\text{M} + \text{H}$) $^+$, calculado para $[\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{O}_3 + \text{H}]^+$ 321.1485.

3.9 Reacción de Vilsmeier-Haack sobre **159** para obtener **168**

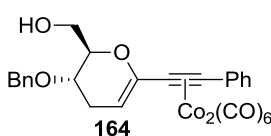


A una disolución del biciclo **159** (61 mg, 0.1 mmol) en DMF (1 mL), a 0 °C bajo atmósfera de argón, se añadió POCl₃ (46 mg, 0.3 mmol). Se dejó calentar el sistema hasta temperatura ambiente y se dejó agitando durante 90 minutos. Se hidrolizó la reacción añadiendo una disolución acuosa saturada de NaHCO₃ y se dejó agitando 15 minutos. Se extrajo con diclorometano, se juntaron las fases orgánicas, se lavaron con una solución acuosa saturada de NaCl, se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron a vacío. El crudo resultante se purificó por cromatografía (Hexano / Acetato de Etilo 95:5) para obtener **164** (47 mg, 55%) como un aceite marrón.

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 8.03 (s, 1H, CHO), 7.67 – 7.55 (m, 2H), 7.47 – 7.20 (m, 8H), 5.40 (dd, *J* = 5.4, 3.0 Hz, 1H, H-2), 4.71 (d, *J* = 11.6 Hz, 1H, CH₂Ph), 4.64 – 4.45 (m, 3H, CH₂Ph, H-6), 4.19 (ddd, *J* = 8.3, 5.5, 2.4 Hz, 1H, H-5), 3.84 (td, *J* = 8.7, 6.0 Hz, 1H, H-4), 2.64 (dt, *J* = 17.5, 5.7 Hz, 1H, H-3), 2.25 (ddd, *J* = 17.4, 8.6, 3.0 Hz, 1H, H-3).

¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) δ 199.5 (x6), 161.2, 150.1, 138.4, 138.2, 130.0 (x2), 129.2 (x2), 129.0 (x2), 128.7, 128.4, 128.3 (x2), 100.1, 91.3, 85.0, 76.4, 71.5, 70.6, 63.1, 28.9.

3.10 Desformilación de **168** para obtener **164**



A una disolución de **168** (74 mg, 0.12 mmol) en diclorometano (1 mL) y metanol (2 mL) se le añadió NaHCO₃ sólido (20 mg, 2.4 mmol). Se dejó agitando a temperatura ambiente durante 18 horas y se paró añadiendo una solución acuosa saturada de NH₄Cl. La disolución resultante se extrajo con diclorometano, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a vacío. El crudo resultante se purificó por cromatografía (Hexano / Acetato de Etilo 95/5) para obtener **164** (55 mg, 92%) como un aceite marrón.

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 7.81 – 7.53 (m, 2H), 7.53 – 7.07 (m, 8H), 5.42 (dd, *J* = 5.5, 2.9 Hz, 1H, H-2), 4.74 (d, *J* = 11.7 Hz, 1H, CH₂Ph), 4.63 (d, *J* = 11.6 Hz, 1H, CH₂Ph), 4.16 – 3.71 (m, 4H, H-4, H-5, H-6), 2.63 (dt, *J* = 17.4, 5.7 Hz, 1H, H-3), 2.25 (ddd, *J* = 17.3, 9.0, 2.9 Hz, 1H, H-3), 2.00 (t, *J* = 6.7 Hz, 1H, OH).

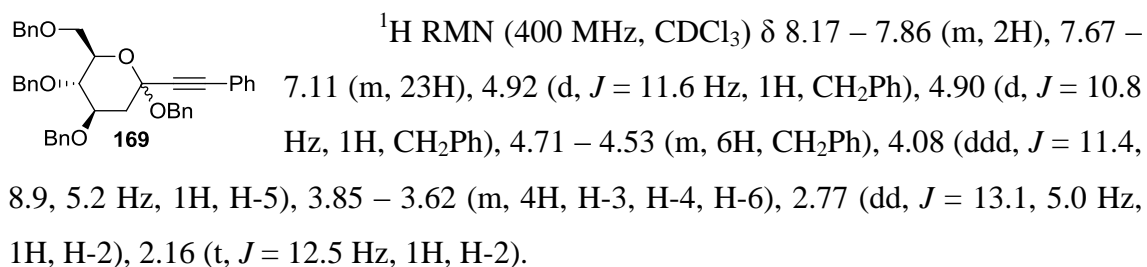
¹³C RMN (101 MHz, CDCl₃) δ 199.4 (x6), 149.7, 138.0, 129.9, 129.6, 129.1, 129.0, 128.7, 128.5, 128.4, 128.0, 127.9, 127.7, 127.0, 100.2, 90.8, 84.8, 78.8, 71.4, 71.2, 62.8, 29.0.

HRMS (ESI+) medido 606.9810 ($M + H$)⁺; calculado para $[C_{27}H_{20}Co_2O_9 + H]^+$ 606.9844.

3.11 Síntesis de 160, 161 y 169 a partir de 156a catalizada por metales

Se pesaron los catalizadores en un matraz de 5 mL secado a 120 °C provisto de un agitador magnético, se purgó a vacío y se puso bajo argón. A continuación se adicionó el glicol **156a** (52 mg, 0.1 mmol) disuelto en diclorometano (1 mL) seco mediante cánula y se dejó agitando a temperatura ambiente. Se siguió la reacción mediante cromatografía en capa fina (Hexano / Acetato de etilo 8:2) y cuando se observó que la reacción no progresaba se cromatografió mediante cromatografía flash (Hexano / Acetato de etilo en gradiente de 95:5 a 8:2) para obtener **169** como un sirope amarillento, seguido de **161** como un sólido blanco, seguido de **160** como un sirope incoloro.

Para **169**:



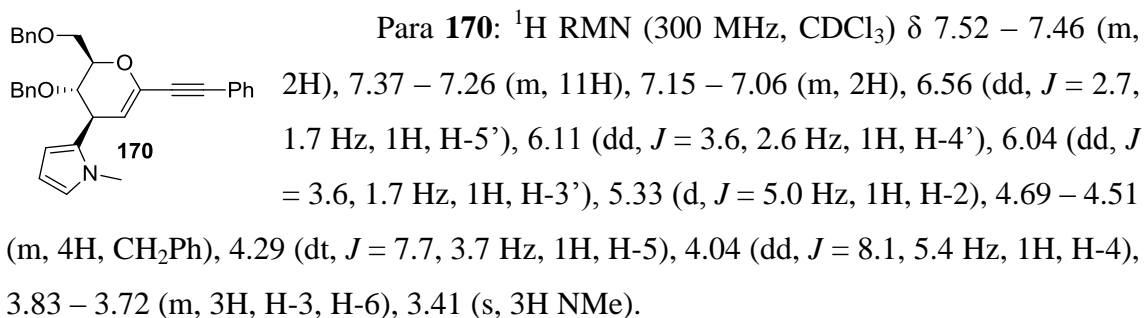
¹³C RMN (101 MHz, CDCl₃) δ 138.7, 138.5, 138.5, 138.0, 132.2 (x2), 130.0, 130.0, 130.0, 129.1, 128.8, 128.7, 128.7, 128.7, 128.6 (x3), 128.6 (x3), 128.6 (x2), 128.5, 128.3, 128.1 (x2), 127.9 (x2), 127.8, 122.0, 96.1, 86.4, 84.8, 78.1, 77.9, 75.3, 73.7, 72.9, 72.1, 69.0, 65.9, 42.0.

HRMS (ESI+): medido 642.3207 ($M + NH_4$)⁺, calculado para $[C_{42}H_{40}O_5 + NH_4]^+$ 642.3214.

3.12 Ataque catalizado por metales del N-metilpirrol al glicol 156a

Se pesaron los catalizadores en un matraz de 5 mL secado a 120 °C provisto de un agitador magnético, se purgó a vacío y se puso bajo argón. A continuación se adicionó el glicol **156a** (52 mg, 0.1 mmol) disuelto en diclorometano (1 mL) seco mediante cánula y el N-metilpirrol (10 mg, 0.12 mmol); y se dejó agitando a temperatura ambiente. Se siguió la reacción mediante cromatografía en capa fina (Hexano / Acetato de etilo 8:2) y cuando se observó que la reacción no progresaba se cromatografió mediante cromatografía flash (Hexano / Acetato de etilo en gradiente de

95:5 a 8:2) para obtener **169** como un sirope amarillento, seguido de **170** como un sirope incoloro.



^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3) δ 138.1, 138.0, 136.7, 131.9, 130.9, 128.8, 128.5 (x2), 128.4 (x2), 128.4, 128.1 (x2), 128.0 (x2), 128.0 (x2), 127.8, 127.8, 122.7, 122.4, 110.3, 108.1, 106.8, 88.0, 84.4, 74.5, 73.8, 73.0, 73.0, 68.8, 34.2, 34.0.

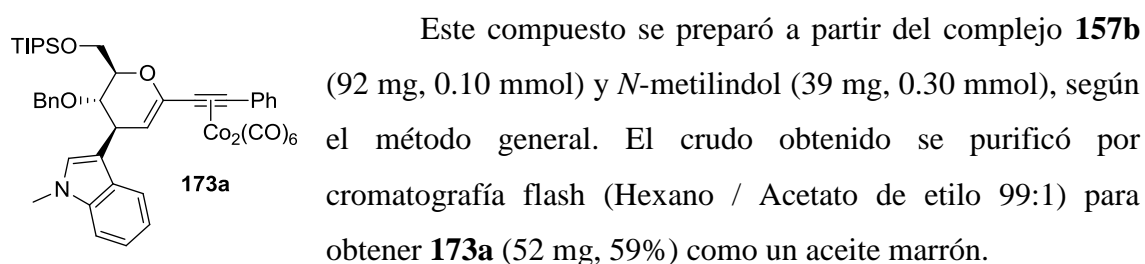
$[\alpha]_D^{25} + 58.29$ (c 0.04, CHCl_3)

HRMS (ESI+): medido 490.2372 ($\text{M} + \text{H}^+$), calculado para $[\text{C}_{33}\text{H}_{31}\text{NO}_3 + \text{H}]^+$ 490.2377.

3.13 Sustitución nucleófila sobre el complejo **157b** para obtener los derivados **173**, **174** y **175**.

A una disolución del complejo **157b** en diclorometano seco a $-20\text{ }^\circ\text{C}$ bajo atmósfera de argón se le añadió $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ (1 eq.) seguido del nucleófilo correspondiente (3 eq.). Se dejó agitando el sistema a esta temperatura hasta que se observó la completa desaparición del sustrato de partida por cromatografía en capa fina, y después se paró la reacción añadiendo una solución acuosa saturada de bicarbonato. Se separaron las fases y la fase acuosa se extrajo con diclorometano. Se juntaron las fases orgánicas, se lavaron con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron a vacío. El crudo resultante se purificó por cromatografía flash.

3.13.1 Compuesto **173a**



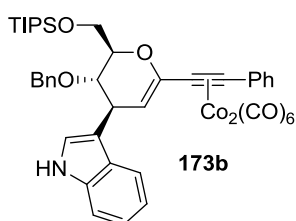
^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 7.63-6.73 (m, 15 H), 5.48 (d, $J = 3.6$ Hz, 1 H, H-2), 4.54 (d, $J = 11.4$ Hz, 1 H, CH_2Ph), 4.45 (d, $J = 11.3$ Hz, 1 H, CH_2Ph), 4.28 (dd, $J =$

9.6, 4.4 Hz, 1 H, H-5), 4.22-4.11 (m, 3 H, H-4, H-6), 3.98 (d, $J = 4.3$ Hz, 1 H, H-3), 3.63 (s, 3 H, Me), 1.01-0.95 (m, 21 H, TIPS).

^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3) δ 199.7 (x6), 149.5, 138.9, 138.5, 137.3, 130.1 (x2), 129.1, 128.9 (x2), 128.5, 128.4 (x2), 128.2 (x3), 127.7, 121.8, 119.9, 119.2, 114.3, 109.6, 104.9, 92.3, 86.9, 77.6, 73.7, 72.6, 63.0, 33.1 (x2), 18.5 (x6), 12.4 (x3).

HRMS (ESI+) medido 892.1951 ($\text{M} + \text{H}$) $^+$; calculado para $[\text{C}_{45}\text{H}_{47}\text{Co}_2\text{NO}_9\text{Si} + \text{H}]^+$ 892.1757.

3.13.2 Compuesto 173b



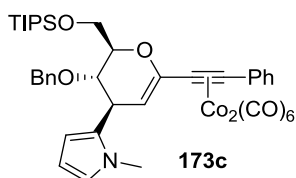
Este compuesto se preparó a partir del complejo **157b** (60 mg, 0.07 mmol) e indol (25 mg, 0.21 mmol), según el método general. El crudo obtenido se purificó por cromatografía flash (Hexano / Acetato de etilo 95:5) para obtener **173b** (40 mg, 65%) como un aceite marrón.

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 8.06 (s, 1H, NH), 7.73 – 7.60 (m, 3H), 7.45 – 6.98 (m, 12H), 5.56 (bs, 1H, H-2), 4.57 (d, $J = 11.4$ Hz, 1H, CH_2Ph), 4.49 (d, $J = 11.5$ Hz, 1H, CH_2Ph), 4.43 – 4.35 (m, 1H, H-5), 4.29 – 4.20 (m, 2H, H-3, H-4), 4.05 (d, $J = 4.5$ Hz, 2H, H-6), 1.41 – 0.69 (m, 21H, TIPS).

^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3) δ 199.4 (x6), 149.3, 138.6, 138.2, 136.3, 129.8 (x2), 128.9 (x2), 128.4, 128.2, 128.1 (x2), 127.9, 127.7 (x2), 123.7, 122.0, 119.5, 119.4, 115.7, 111.3, 104.4, 91.6, 86.6, 77.4, 73.1, 72.2, 62.8, 32.7, 18.2 (x6), 12.1 (x3).

HRMS (ESI+) medido 878.1586 ($\text{M} + \text{H}$) $^+$; calculado para $[\text{C}_{44}\text{H}_{45}\text{Co}_2\text{NO}_9\text{Si} + \text{H}]^+$ 878.1600.

3.13.3 Compuesto 173c



Este compuesto se preparó a partir del complejo **157b** (84 mg, 0.10 mmol) y *N*-metilpirrol (24 mg, 0.29 mmol), según el método general. El crudo obtenido se purificó por cromatografía flash (Hexano / Acetato de etilo 99:1) para

obtener **173c** (47 mg, 57%) como un aceite marrón.

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 7.61-6.96 (m, 10 H), 6.48 (s, 1 H, H-5'), 6.04-6.01 (m, 1 H, H-4'), 5.90 (dd, $J = 3.2, 1.6$ Hz, 1 H, H-3'), 5.39 (d, $J = 4.0$ Hz, 1 H, H-2), 4.57 (d, $J = 12.0$ Hz, 1 H, CH_2Ph), 4.47 (d, $J = 12.9$ Hz, 1 H, CH_2Ph), 4.33-3.70 (m, 4 H, H-4, H-5, H-6), 3.48-3.42 (m, 1 H, H-3), 3.35 (s, 3 H, Me).

^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3) δ 199.6 (x6), 150.2, 138.9, 131.9, 130.0 (x2), 129.1 (x2), 128.7, 128.6 (x2), 128.2, 128.1, 122.8 (x2), 109.8, 107.1, 103.2, 91.6, 86.5, 76.5, 74.6, 73.0, 72.7, 62.7, 34.3, 31.8, 18.4 (x6), 12.3 (x3).

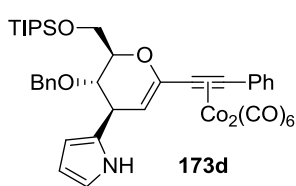
HRMS (ESI+) medido 842.1619 ($\text{M} + \text{H}$) $^+$; calculado para $[\text{C}_{41}\text{H}_{45}\text{Co}_2\text{NO}_9\text{Si} + \text{H}]^+$ 842.1600.

3.13.4 Compuestos **173d** y **176d**

Estos compuestos se prepararon a partir del complejo **157b** (66 mg, 0.075 mmol) y pirrol (15 mg, 0.22 mmol), según el método general. El crudo obtenido se purificó por cromatografía flash (Hexano / Dietiléter 95:5) para obtener **173d** (9 mg, 15%) seguido de **176d** (32 mg, 48%) como aceites marrones.

Alternativamente **157b** (86 mg, 0.10 mmol) reaccionó con pirrol (7 mg, 0.10 mmol) a $-78\text{ }^\circ\text{C}$ siguiendo el procedimiento. El crudo obtenido se purificó por cromatografía flash (Hexano / Acetato de etilo 95:5) para obtener **173d** (42 mg, 51%) como un único producto.

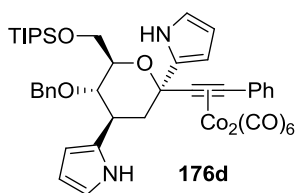
Para **173d**:



^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 8.30 (s, 1H, NH), 7.72 – 7.53 (m, 2H), 7.44 – 7.11 (m, 8H), 6.67 (dd, $J = 4.5, 2.4$ Hz, 1H, H-5'), 6.14 (dd, $J = 6.1, 3.1$ Hz, 1H, H-4'), 6.01 (bs, 1H, H-3'), 5.43 (d, $J = 4.2$ Hz, 1H, H-2), 4.74 (d, $J = 11.5$ Hz, 1H, CH_2Ph), 4.62 (d, $J = 11.6$ Hz, 2H, CH_2Ph), 4.24 (t, $J = 5.0$ Hz, 1H, H-4), 4.20 – 3.90 (m, 3H, H-5, H-6), 3.85 (t, $J = 4.5$ Hz, 1H, H-3), 1.31 – 0.89 (m, 21H, TIPS).

^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3) δ 199.6 (x6), 150.6, 138.8, 138.4, 131.4, 130.1 (x2), 129.2, 129.1, 129.0 (x2), 128.8, 128.3, 128.2, 128.1, 118.0, 108.1 (x2), 102.2, 91.9, 86.2, 76.5, 74.7, 72.9, 62.9, 35.1, 18.4 (x6), 12.4 (x3).

Para **176d**:

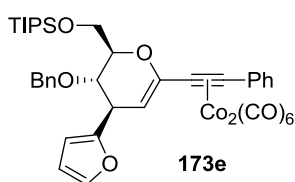


^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 9.00 (s, 1H, H-N1'), 8.35 (s, 1H, H-N1''), 7.62 – 7.51 (m, 2H), 7.39 – 7.20 (m, 7H), 7.13 – 7.03 (m, 1H), 6.74 (td, $J = 2.6, 1.5$ Hz, 1H, H-5''), 6.56 (td, $J = 2.6, 1.4$ Hz, 1H, H-5'), 6.15 (dd, $J = 5.8, 2.8$ Hz, 1H, H-3''), 6.11 (ddd, $J = 3.7, 2.5, 1.4$ Hz, 1H H-4'), 6.08 (dd, $J = 6.1, 2.7$ Hz, 1H, H-3'), 6.05 – 5.99 (m, 1H, H-4''), 3.86 (d, $J = 11.2$ Hz, 1H, CH_2Ph), 3.81 – 3.63 (m, 4H, CH_2Ph , H-5, H-6), 3.56 – 6.50 (m, 2H, H-3, H-4), 2.97 (t, $J = 13.5$ Hz, 1H, H-2), 2.55 (dd, 13.5, 2.9 Hz, 1H, H-2), 1.40 – 0.91 (m, 21H, TIPS).

^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3) δ 199.5 (x6), 138.4, 137.8, 137.2, 129.9, 129.7 (x2), 128.8 (x2), 128.7, 128.5 (x2), 128.0, 127.9, 127.7, 117.8, 116.5, 108.9, 108.0, 106.9, 106.3, 105.5, 92.0, 81.2, 77.4 (x2), 73.2, 65.2, 38.4, 34.7, 18.1 (x6), 12.0 (x3).

HRMS (ESI+) medido 895.1891 ($\text{M} + \text{H}$) $^+$; calculado para $[\text{C}_{44}\text{H}_{58}\text{Co}_2\text{O}_9\text{NSi} + \text{H}]^+$ 895.1866.

3.13.5 Compuesto 173e



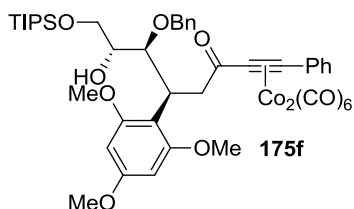
Este compuesto se preparó a partir del complejo **157b** (73 mg, 0.08 mmol) y furano (17 mg, 0.24 mmol), según el método general. El crudo obtenido se purificó por cromatografía flash (Hexano / Acetato de etilo 99:1) para obtener **173e** (62 mg, 57%) como un aceite marrón.

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) 7.67-7.61 (m, 1 H, H-5'), 7.41-7.24 (m, 10 H, arom.), 6.34 (dd, $J = 3.1, 1.9$ Hz, 1H, H-4'), 6.11 (d, $J = 3.2$ Hz, 1 H, H-3'), 5.42 (d, $J = 5.0$ Hz, 1 H, H-2), 4.93 (d, $J = 11.0$ Hz, 1 H, CH_2Ph), 4.55 (d, $J = 11.1$ Hz, 1 H, CH_2Ph), 4.23 (dd, $J = 8.4, 5.8$ Hz, 1 H, H-5), 4.16-4.00 (m, 4 H, H-3, H-4, H-6), 1.07-1.00 (m, 21 H, TIPS).

^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3) δ 199.5 (x6), 155.0, 151.7, 142.2, 138.7, 130.0 (x2), 129.10 (x2), 128.5 (x2), 128.3 (x2), 128.2, 128.0, 127.9, 110.7, 108.8, 100.5, 92.0, 85.8, 76.6, 72.7, 72.0, 62.7, 35.9, 18.4 (x6), 12.4 (x3).

HRMS (ESI+) medido 829.1285 ($\text{M} + \text{H}$) $^+$; calculado para $[\text{C}_{40}\text{H}_{42}\text{Co}_2\text{O}_{10}\text{Si} + \text{H}]^+$ 829.1284.

3.13.6 Compuesto 175f



Este compuesto se preparó a partir del complejo **157b** (90 mg, 0.10 mmol) y 1,3,5-trimetoxibenceno (50 mg, 0.30 mmol), según el método general. El crudo obtenido se purificó por cromatografía flash (Hexano / Acetato de etilo 9:1) para obtener **175f** (56 mg, 58%) como un aceite marrón.

A continuación se descomplejó el producto obtenido con TBAF en THF para caracterizarlo: Se disolvió el compuesto **175f** (56 mg, 0.06 mmol) en THF (5 mL) y se añadió el fluoruro de tetrabutilamonio trihidrato (16 mg, 0.06 mmol) a temperatura ambiente. Se siguió la reacción por CCF (Hexano/AcOEt 9:1) y, cuando mostró la total desaparición del producto complejoado, se filtró sobre gel de sílice y se lavó con Et_2O

(10 mL). Se eliminó el disolvente a vacío y el residuo resultante se cromatografió para obtener **175f** descomplejado (11 mg, 31%) como un aceite amarillo.

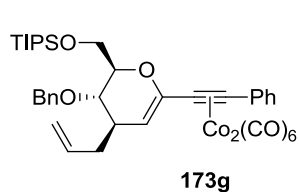
^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 7.45-7.16 (10H, m, aromáticos), 5.99 (2H, s, trimetoxibenceno), 4.93 (1H, d, $J = 11.4$ Hz, Bn), 4.62 (1H, d, $J = 11.4$ Hz, Bn), 4.26 (1H, dd, $J = 10.5, 1.5$ Hz, H-4), 4.17-3.97 (1H, m, H-5), 3.81-3.71 (2H, m, H-6), 3.69 (9H, s, MeO), 3.68-3.61 (1H, m, H-3), 3.17 (1H, dd, $J = 14.7, 6.3$ Hz, H-2), 2.88 (1H, dd, $J = 14.7, 8.0$ Hz, H-2), 2.70 (1H, d, $J = 1.4$ Hz, OH), 0.94-0.88 (21H, m, TIPS).

^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3) δ 188.1, 160.4 (x3), 139.3, 133.1 (x2), 130.4, 128.6 (x2), 128.3 (x2), 128.3 (x2), 127.4, 120.8, 108.9, 91.1 (x2), 91.0, 88.4, 80.9, 74.7, 74.3, 63.1, 55.7, 55.4 (x2), 48.0, 33.9, 18.1 (x6), 12.0 (x3).

$[\alpha]_D^{26} -57.12$ (c 1.0, CHCl_3)

HRMS (ESI+) medido 661.3335 ($\text{M} + \text{H}^+$); calculado para $[\text{C}_{39}\text{H}_{52}\text{O}_7\text{Si} + \text{H}]^+$ 661.3555.

3.13.7 Compuesto 173g



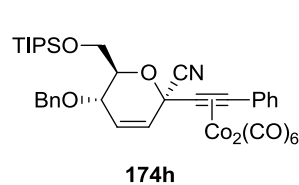
173g

Este compuesto se preparó a partir del complejo **157b** (70 mg, 0.08 mmol) y aliltrimetilsilano (27 mg, 0.24 mmol), según el método general. El crudo obtenido se purificó por cromatografía flash (Hexano / Acetato de etilo 99:1) para obtener **173g** (45 mg, 70%) como un aceite marrón.

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 7.66-7.23 (m, 10 H), 5.80 (tdd, $J = 14.3, 10.1, 7.2$ Hz, 1 H, H-2'), 5.30 (d, $J = 4.0$ Hz, 1 H, H-2), 5.09-5.01 (m, 2 H, H-3'), 4.67 (d, $J = 11.8$ Hz, 1 H, CH_2Ph), 4.63 (d, $J = 11.8$ Hz, 1 H, CH_2Ph), 4.26 (dd, $J = 11.0, 4.6$ Hz, 1 H, H-5), 4.07-3.83 (m, 3 H, H-4, 2 x H-6), 2.63-2.47 (m, 2 H, H-1'), 2.09 (td, $J = 14.0, 8.2$ Hz, 1 H, H-3), 1.11-1.00 (m, 21 H, TIPS).

^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3) δ 199.4 (x6), 149.0, 138.8, 138.3, 136.6, 129.8 (x2), 128.8 (x2), 128.4 (x2), 127.8, 127.7 (x2), 127.6, 116.8, 104.5, 91.3, 86.6, 75.7, 72.5, 71.4, 62.7, 35.5, 34.5, 18.2 (x6), 12.1 (x3).

3.13.8 Compuesto 174h



174h

Este compuesto se preparó a partir del complejo **157b** (84 mg, 0.10 mmol) y cianuro de trimetilsililo (30 mg, 0.30 mmol), según el método general. El crudo obtenido se purificó por cromatografía flash (Hexano / Acetato de etilo 99:1) para obtener **174h** (58 mg, 76%) como un aceite marrón.

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 7.76 – 7.54 (m, 2H), 7.45 – 7.26 (m, 8H), 6.22 (dd, J = 10.0, 1.6 Hz, 1H, H-2), 5.95 (dd, J = 10.0, 1.8 Hz, 1H, H-3), 4.72 (d, J = 11.4 Hz, 1H, CH_2Ph), 4.60 (d, J = 11.4 Hz, 1H, CH_2Ph), 4.26 (dt, J = 8.9, 1.7 Hz, 1H, H-4), 4.21 – 4.06 (m, 2H, H-5, H-6), 4.01 (dd, J = 11.3, 4.9 Hz, 1H, H-6), 1.16 – 0.87 (m, 21H, TIPS).

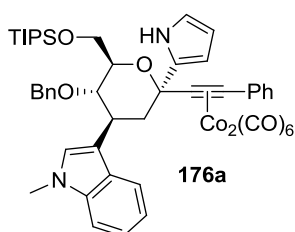
^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3) δ 198.4 (x6), 137.8, 136.8, 131.3, 130.1 (x2), 129.1 (x2), 128.7 (x2), 128.4, 128.1, 127.8 (x2), 127.5, 117.6, 93.0, 89.9, 78.6, 74.6, 71.5, 69.3, 62.8, 18.1 (x6), 12.1 (x3).

3.14 Compuestos disustituidos 176 y 177

A: A una disolución del compuesto **168** ó **173** correspondiente en diclorometano seco (50 mL / mmol) bajo argón y a $-20\text{ }^\circ\text{C}$, se adicionó el pirrol (2 eq.) y $\text{BF}_3\cdot\text{Et}_2\text{O}$ (1.2 eq.). Se siguió la reacción por CCF y, cuando hubo desaparecido todo el material de partida, se paró la reacción con una solución acuosa saturada de NaHCO_3 . Se separaron las fases y la fase acuosa se extrajo con diclorometano. Se juntaron las fases orgánicas, se lavaron con una disolución saturada de cloruro sódico, se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron a vacío. El crudo resultante se purificó por cromatografía flash.

B: A una disolución del complejo **157b** en diclorometano seco (50 mL / mmol) bajo argón y a $-20\text{ }^\circ\text{C}$, se adicionó el primer nucleófilo (3 eq.) y $\text{BF}_3\cdot\text{Et}_2\text{O}$ (1.2 eq.). Se dejó reaccionar el sistema a esta temperatura durante 30 minutos, y pasado este tiempo se añadió pirrol (3 eq.) y $\text{BF}_3\cdot\text{Et}_2\text{O}$ (1.2 eq.). El sistema continuó a $-20\text{ }^\circ\text{C}$ y se siguió la reacción por CCF. Cuando hubo desaparecido todo el material de partida se paró la reacción con una solución acuosa saturada de NaHCO_3 . Se separaron las fases y la fase acuosa se extrajo con diclorometano. Se juntaron las fases orgánicas, se lavaron con una disolución saturada de cloruro sódico, se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron a vacío. El crudo resultante se purificó por cromatografía flash.

3.14.1 Compuesto 176a

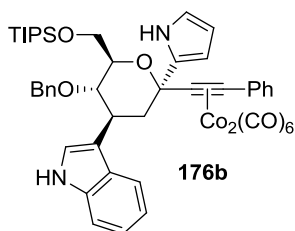


Siguiendo el método general **A**, **173a** (79 mg, 0.09 mmol) reaccionó con pirrol (12 mg, 0.18 mmol). El crudo obtenido se purificó por cromatografía flash (Hexano / Acetato de etilo 95:5) para obtener **176a** (29 mg, 34%) como un aceite marrón.

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 9.09 (s, 1H, H-N1'), 7.73 – 7.51 (m, 2H), 7.51 – 7.05 (m, 10H), 6.92 (s, 1H, H-2''), 6.80 (dd, $J = 6.7, 2.9$ Hz, 2H), 6.55 (td, $J = 2.6, 1.4$ Hz, 1H, H-5'), 6.11 (ddd, $J = 3.8, 2.4, 1.4$ Hz, 1H, H-3'), 6.07 (dt, $J = 3.5, 2.6$ Hz, 1H, H-4'), 3.97 – 3.49 (m, 10H, H-3, H-4, H-5, H-6, CH_2Ph , NMe), 3.20 (t, $J = 13.5$ Hz, 1H, H-2), 2.61 (dd, $J = 12.9, 3.9$ Hz, 1H, H-2), 1.33 – 0.72 (m, 21H, TIPS).

^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3) δ 199.0 (x6), 138.6, 138.1, 137.5, 136.8, 129.8 (x2), 128.8 (x2), 128.4 (x2), 128.2 (x2), 127.9, 127.6, 127.6, 127.5, 121.6, 119.0, 119.0, 116.0, 112.7, 109.4, 108.8, 106.0, 105.7, 92.1 77.9, 77.8, 76.4, 73.4, 65.3, 37.8, 33.0, 32.9, 18.2 (x6), 12.0 (x3).

3.14.2 Compuesto 176b



Siguiendo el método general **A**, **173b** (48 mg, 0.06 mmol) reaccionó con pirrol (8 mg, 0.12 mmol) a temperatura ambiente. El crudo obtenido se purificó por cromatografía flash (Hexano / Acetato de etilo 9:1) para obtener **176b** (6 mg, 11%) como un aceite marrón.

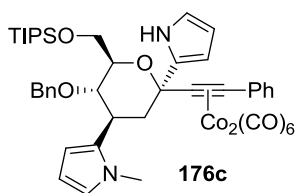
Alternativamente **173b** (18 mg, 0.02 mmol) reaccionó con pirrol (3 mg, 0.04 mmol) siguiendo el método general **A** sustituyendo el activador por TPHB (8 mg, 0.02 mmol). El crudo obtenido se purificó por cromatografía flash (Hexano / Acetato de etilo 9:1) para obtener **176b** (4 mg, 20%) como un aceite marrón.

^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) δ 8.98 (s, 1H, H-N1'), 7.98 (s, $J = 1.4$ Hz, 1H, H-N1''), 7.61 – 7.49 (m, 2H), 7.37 – 6.96 (m, 11H), 6.78 – 6.70 (m, 2H), 6.46 (td, $J = 2.6, 1.4$ Hz, 1H, H-5'), 6.04 – 6.00 (m, 1H, H-4'), 5.98 (dd, $J = 5.9, 2.9$ Hz, 1H, H-3'), 3.80 (ddd, $J = 13.3, 5.0, 3.1$ Hz, 1H, H-5), 3.74 – 3.65 (m, 2H, H-6), 3.62 – 3.53 (m, 3H, H-3, H-4, CH_2Ph), 3.46 (d, $J = 11.5$ Hz, 1H, CH_2Ph), 3.16 (t, $J = 13.4$ Hz, 1H, H-2), 2.55 (ddd, $J = 13.5, 3.3, 1.2$ Hz, 1H, H-2), 1.54 – 0.61 (m, 21H, TIPS).

^{13}C RMN (126 MHz, CDCl_3) δ 199.0 (x6), 138.6, 138.1, 137.4, 136.1, 129.8 (x2), 128.8 (x2), 128.4 (x2), 128.2 (x2), 127.6, 127.5, 127.5, 122.6, 122.2, 119.6, 119.0, 116.1, 114.5, 111.3, 108.8, 106.0, 105.7, 92.2 78.0, 77.9, 76.4, 73.3, 65.3, 37.6, 33.2, 18.2 (x6), 12.0 (x3).

HRMS (ESI+) medido 945.1942 ($\text{M} + \text{H}$)⁺; calculado para $[\text{C}_{48}\text{H}_{50}\text{Co}_2\text{N}_2\text{O}_9\text{Si} + \text{H}]^+$ 945.2022.

3.14.3 Compuesto 176c



Seguendo el método general **A**, **173c** (35 mg, 0.04 mmol) reaccionó con pirrol (5 mg, 0.08 mmol). El crudo obtenido se purificó por cromatografía flash (Hexano / Acetato de etilo 95:5) para obtener **176c** (13 mg, 36%) como un aceite marrón.

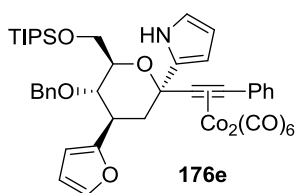
Alternativamente, siguiendo el método general **B**, **157b** (75 mg, 0.09 mmol) reaccionó con *N*-metilpirrol (21 mg, 0.26 mmol) y después con pirrol (12 mg, 0.17 mmol). El crudo obtenido se purificó por cromatografía flash (Hexano / Acetato de etilo 95:5) para obtener **176c** (8 mg, 10%) como un aceite marrón.

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 9.06 (s, 1H, NH), 7.82 – 7.55 (m, 2H), 7.55 – 7.08 (m, 7H), 7.08 – 6.95 (m, 1H), 6.70 – 6.45 (m, 2H, H-5', H-5''), 6.27 – 6.00 (m, 4H, H-3', H-4', H-3'', H-4''), 3.88 – 3.35 (m, 10H, CH_2Ph , H-3, H-4, H-5, H-6, NMe), 3.13 (t, J = 13.5 Hz, 1H, H-2), 2.60 (dd, J = 13.2, 3.1 Hz, 1H, H-2), 1.36 – 0.79 (m, 21H, TIPS).

^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3) δ 199.6 (x6), 138.7, 138.3, 137.5, 130.5, 130.0 (x2), 129.1 (x2), 128.8 (x2), 128.6 (x2), 128.1, 127.9, 121.6, 116.4, 109.2, 108.8, 108.0, 106.4, 105.4, 92.7, 81.5, 78.4, 75.8, 73.1, 65.6, 37.2, 33.8, 33.6, 18.4 (x6), 12.3 (x3).

HRMS (ESI+) medido 909.2035 ($\text{M} + \text{H}$)⁺; calculado para $[\text{C}_{45}\text{H}_{50}\text{Co}_2\text{O}_9\text{NSi} + \text{H}]^+$ 909.2022.

3.14.4 Compuesto 176e



Seguendo el método general **A**, **173e** (31 mg, 0.04 mmol) reaccionó con pirrol (5 mg, 0.08 mmol). El crudo obtenido se purificó por cromatografía flash (Hexano / Acetato de etilo 95:5) para obtener **176e** (23 mg, 69%) como un aceite marrón.

Alternativamente, siguiendo el método general **B**, **158b** (75 mg, 0.09 mmol) reaccionó con furano (21 mg, 0.26 mmol) y después con pirrol (18 mg, 0.17 mmol). El crudo obtenido se purificó por cromatografía flash (Hexano / Acetato de etilo 95:5) para obtener **176e** (40 mg, 52%) como un aceite marrón.

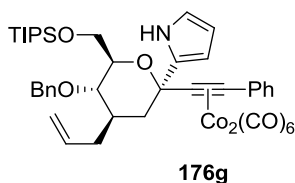
^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 8.91 (s, 1H, NH), 7.65 – 7.57 (m, 2H), 7.42 – 7.38 (m, 1H, H-5''), 7.38 – 7.21 (m, 6H), 7.12 – 7.04 (m, 2H), 6.51 (td, J = 2.6, 1.4 Hz, 1H, H-4''), 6.35 (dd, J = 3.3, 1.8 Hz, 1H, H-5'), 6.17 (d, J = 3.3, 1H, H-3'), 6.08 (ddd, J

= 3.7, 2.5, 1.4 Hz, 1H, H-3''), 6.06 – 5.99 (m, 1H, H-4'), 3.95 (d, $J = 11.5$ Hz, 1H, CH₂Ph), 3.85 – 3.63 (m, 5H, CH₂Ph, H-4, H-5, H-6), 3.58 (dt, $J = 12.3, 3.9$ Hz, 1H, H-3), 3.09 (dd, $J = 13.7, 12.3$ Hz, 1H, H-2), 2.59 (dd, $J = 13.4, 3.1$ Hz, 1H, H-2), 1.46 – 0.88 (m, 21H, TIPS).

¹³C RMN (101 MHz, CDCl₃) δ 199.3 (x6), 153.7, 141.0, 138.4, 138.1, 136.5, 129.7 (x2), 128.8 (x2), 128.4 (x2), 128.3 (x2), 127.8, 127.6, 116.4, 110.8, 108.8, 107.2, 106.4, 105.8, 105.2, 92.1, 77.4, 75.8, 72.6, 65.0, 35.6, 29.9, 18.1 (x6), 12.0 (x3).

HRMS (ESI+) medido 896.1705 (M + H)⁺; calculado para [C₄₄H₄₇Co₂NO₁₀Si + H]⁺ 896.1706.

3.14.5 Compuesto 176g



marrón.

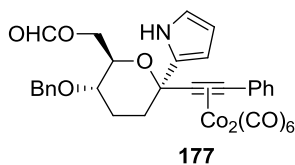
Siguiendo el método general **A**, **173g** (47 mg, 0.06 mmol) reaccionó con pirrol (8 mg, 0.12 mmol). El crudo obtenido se purificó por cromatografía flash (Hexano / Acetato de etilo 95:5) para obtener **176g** (37 mg, 74%) como un aceite marrón.

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 8.80 (s, 1H, NH), 7.73 – 7.49 (m, 2H), 7.47 – 7.12 (m, 8H), 6.55 (td, $J = 2.6, 1.4$ Hz, 1H, H-5'), 6.12 (ddd, $J = 3.8, 2.5, 1.4$ Hz, 1H, H-4'), 6.06 (dt, $J = 3.5, 2.6$ Hz, 1H, H-3'), 5.93 – 5.67 (m, 1H, H-2''), 5.26 – 4.91 (m, 2H, H-3''), 4.52 (d, $J = 11.5$ Hz, 1H, CH₂Ph), 4.41 (d, $J = 11.6$ Hz, 1H, CH₂Ph), 4.00 – 3.85 (m, 1H, H-5), 3.85 – 3.70 (m, 2H, H-6), 3.55 (dd, $J = 7.1, 4.1$ Hz, 2H, H-4), 2.70 (dd, $J = 14.9, 9.4$ Hz, 1H, H-2), 2.61 – 2.19 (m, 3H, H-2, H-3, H-1''), 2.11 (dd, $J = 13.7, 6.9$ Hz, 1H, H-1''), 1.39 – 0.74 (m, 21H, TIPS).

¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) δ 199.5 (x6), 138.6, 138.5, 137.3, 136.0, 129.8 (x2), 128.8 (x2), 128.6, 128.4 (x2), 127.7, 127.6 (x2), 116.6, 116.5, 108.6, 107.1, 106.8, 92.0, 76.9, 76.0 (x2), 72.0, 65.3, 37.4, 35.5, 32.0, 18.2 (x6), 12.0 (x3).

HRMS (ESI+) medido 870.1940 (M + H)⁺; calculado para [C₄₃H₄₉Co₂O₉NSi + H]⁺ 870.1913.

3.14.6 Compuesto 177



marrón.

Siguiendo el método general **A**, **168** (55 mg, 0.09 mmol) reaccionó con pirrol (12 mg, 0.18 mmol). El crudo obtenido se purificó por cromatografía flash (Hexano / Acetato de etilo 9:1) para obtener **177** (32 mg, 53%) como un aceite marrón.

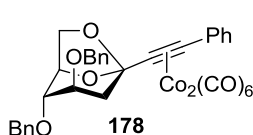
^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 8.12 (s, 1H, NH), 8.11 (s, 1H, CHO), 7.73 – 7.51 (m, 2H), 7.51 – 7.12 (m, 8H), 6.62 (td, $J = 2.7, 1.4$ Hz, 1H, H-5'), 6.15 (ddd, $J = 3.9, 2.6, 1.4$ Hz, 1H, H-3'), 6.08 (dt, $J = 3.5, 2.7$ Hz, 1H, H-4'), 4.63 (d, $J = 11.2$ Hz, 1H, CH_2Ph), 4.60 (ddd, $J = 11.5, 2.3, 1.0$ Hz, 1H, H-5), 4.45 (d, $J = 11.3$ Hz, 1H, CH_2Ph), 4.31 (ddd, $J = 11.5, 6.7, 0.9$ Hz, 1H, H-4), 3.70 (ddd, $J = 9.0, 6.6, 2.1$ Hz, 1H, H-6), 3.49 (td, $J = 10.3, 4.5$ Hz, 1H, H-6), 2.78 (dt, $J = 13.7, 3.5$ Hz, 1H, H-2), 2.34 (dq, $J = 12.0, 3.8$ Hz, 1H, H-3), 2.18 (td, $J = 13.6, 3.9$ Hz, 1H, H-2), 2.08 – 1.89 (m, 1H, H-3).

^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3) δ 199.3 (x6), 161.0, 138.5, 138.0, 132.1, 129.7 (x2), 129.0 (x2), 128.6 (x2), 128.0, 127.8 (x2), 127.8, 118.5, 108.7, 107.9, 105.0, 91.8, 77.5, 74.4, 73.7, 71.0, 64.2, 34.4, 26.6.

3.15 Reacción de Nicholas sobre **157c**

A una disolución del complejo **157c** (75 mg, 0.11 mmol) en diclorometano seco (5 mL) bajo argón y a -20 °C, se le trató con $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ (18 mg, 0.13 mmol). Se dejó reaccionando durante el tiempo correspondiente (ver Tabla 3.7) y se paró la reacción con una solución acuosa saturada de NaHCO_3 . Se separaron las fases y la fase acuosa se extrajo con diclorometano. Se juntaron las fases orgánicas, se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron a vacío. El crudo resultante se purificó por cromatografía flash (Hexano / Acetato de etilo en gradiente desde 95:5 a 8:2) para obtener, en este orden, **178**, **179** y **180** como aceites marrones.

Para **178**:

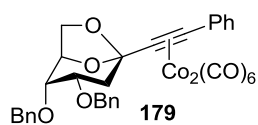


^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 7.67 – 7.54 (m, 2H), 7.44 – 7.20 (m, 13H), 4.87 – 4.67 (m, 3H, H-5, CH_2Ph), 4.49 (d, $J = 2.8$ Hz, 2H, CH_2Ph), 3.95 (td, $J = 8.4, 4.1$ Hz, 1H, H-3), 3.80 (dd, $J = 7.7, 5.5$ Hz, 1H, H-6), 3.71 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H, H-6), 3.64 (t, $J = 3.4$ Hz, 1H, H-4), 2.32 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H, H-2).

^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3) δ 199.2 (x6), 138.7, 138.2, 137.6, 130.2 (x2), 128.9 (x2), 128.6, 128.6 (x2), 128.5 (x2), 128.0, 127.9 (x2), 127.8 (x2), 127.7, 109.0, 93.0, 89.9, 75.6, 73.2, 72.4, 71.6, 70.8, 66.6, 41.0.

HRMS (ESI+) medido 713.0277 ($\text{M} + \text{H}$) $^+$; calculado para $[\text{C}_{34}\text{H}_{26}\text{Co}_2\text{O}_{10} + \text{H}]^+$ 713.0263.

Para **179**:

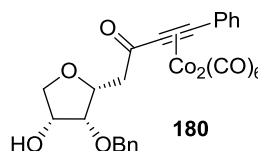


^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 7.81 – 7.50 (m, 2H), 7.46 – 7.04 (m, 13H), 4.74 (d, $J = 5.7$ Hz, 1H, H-5), 4.57 (d, $J = 2.0$ Hz, 2H, CH_2Ph), 4.52 (d, $J = 12.1$ Hz, 1H, CH_2Ph), 4.41 (d, $J = 12.2$ Hz, 1H, CH_2Ph), 4.25 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H, H-6), 3.87 (dd, $J = 7.0, 5.8$ Hz, 1H, H-6), 3.73 (dq, $J = 5.6, 1.9$ Hz, 1H, H-3), 3.46 (bs, 1H, H-4), 2.26 (dd, $J = 14.4, 5.4$ Hz, 1H, H-2), 2.18 (dd, $J = 14.5, 2.1$ Hz, 1H, H-2).

^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3) δ 199.3 (x6), 138.4, 138.3, 137.8, 130.2 (x2), 128.9 (x2), 128.9, 128.6 (x2), 128.6 (x2), 128.0, 127.9, 127.8, 127.7 (x3), 107.7, 94.1, 89.9, 76.4, 75.8, 74.3, 71.3, 71.0, 66.4, 38.1.

HRMS (ESI+) medido 713.0410 ($\text{M} + \text{H}$) $^+$; calculado para $[\text{C}_{34}\text{H}_{26}\text{Co}_2\text{O}_{10} + \text{H}]^+$ 713.0263.

Para **180**:

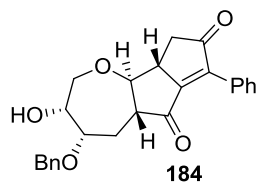


^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 7.62 – 7.42 (m, 2H), 7.37 – 7.07 (m, 8H), 4.54 (s, 2H, CH_2Ph), 4.44 (q, $J = 6.3$ Hz, 1H, H-4), 4.28 – 4.08 (m, 2H, H-2, H-3), 3.78 (dd, $J = 10.1, 2.3$ Hz, 1H, H-5), 3.65 (dd, $J = 10.0, 4.1$ Hz, 1H, H-5), 3.20 (d, $J = 6.5$ Hz, 2H, H-1'), 2.70 (d, $J = 5.4$ Hz, 1H, OH).

^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3) δ 202.4, 198.6 (x6), 137.4, 137.0, 130.0 (x2), 129.5 (x2), 129.1 (x3), 128.7, 128.4 (x2), 92.9, 87.2, 79.7, 76.6, 74.6, 73.3, 71.2, 44.6.

HRMS (ESI+) medido 622.9803 ($\text{M} + \text{H}$) $^+$; calculado para $[\text{C}_{27}\text{H}_{20}\text{Co}_2\text{O}_{10} + \text{H}]^+$ 622.9793.

3.16 Reacción de Pauson-Khand sobre **158k** para obtener el tricyclo **184**



A: A una disolución de **158k** (78 mg, 0.12 mmol) en diclorometano (2 mL, a -20 °C bajo argón, se adicionó TMANO \cdot 2H $_2$ O (7 mg, 0.06 mmol). Se dejó agitando durante 30 minutos y se adicionó otra fracción de TMANO \cdot 2H $_2$ O (7 mg, 0.06 mmol). Tras cinco adiciones así se dejó agitando a -20 °C durante 1 hora y se filtró sobre celita. Se concentró a vacío y el crudo resultante se purificó por cromatografía (Hexano / Acetato de Etilo en gradiente de 7:3 a 1:1) para obtener **184** (24 mg, 49%) como un sirope amarillo.

B: A una disolución de **157b** (64 mg, 0.085 mmol) en CH_2Cl_2 (5 mL) seco, a -20 °C bajo argón y en presencia de tamices moleculares de 4 Å, se adicionó $\text{BF}_3\cdot\text{Et}_2\text{O}$ (14.5

mg, 0.10 mmol) y se dejó agitando a esta temperatura durante 2 h. A continuación se adicionó Et₃N (13 mg, 0.13 mmol) y se dejó neutralizar durante 30 minutos a la misma temperatura. Después se hicieron 5 adiciones de TMANO·2H₂O (5 mg, 0.04 mmol cada una) separadas 30 minutos entre sí. Finalizada la última adición, se dejó agitando 1 hora a -20 °C y se filtró sobre celita. Se concentró a vacío y el crudo resultante se purificó por cromatografía (Hexano / Acetato de Etilo en gradiente de 7:3 a 1:1) para obtener **184** (2 mg, 7%) como un sirope amarillento.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8.03 – 7.92 (m, 2H), 7.49 – 7.26 (m, 8H), 4.76 (d, *J* = 11.1 Hz, 1H, CH₂Ph), 4.45 (d, *J* = 11.2 Hz, 1H, CH₂Ph), 4.13 – 4.04 (m, 2H, H-4, H-9b), 3.86 – 3.70 (m, 2H, H-2, H-3), 3.52 – 3.40 (m, 1H, H-2), 3.33 (ddd, *J* = 9.2, 6.6, 3.0 Hz, 1H, H-9a), 3.18 (ddd, *J* = 10.4, 8.7, 2.3 Hz, 1H, H-5a), 3.10 (dd, *J* = 18.7, 6.5 Hz, 1H, H-9), 2.62 (dd, *J* = 18.6, 3.1 Hz, 1H, H-9), 2.44 (ddd, *J* = 14.7, 6.3, 2.1 Hz, 1H, H-5), 2.01 (dd, *J* = 14.6, 12.8 Hz, 1H, H-5).

¹³C RMN (101 MHz, CDCl₃) δ 207.7, 201.9, 161.0, 141.2, 137.2, 131.0, 130.6 (x2), 128.8 (x2), 128.8, 128.4, 128.3 (x2), 128.2 (x2), 83.0, 75.7, 72.1, 71.0, 69.1, 48.2, 46.6, 43.2, 26.0.

[α]_D²⁵ -143.42 (*c* 0.8, CHCl₃)

HRMS (ESI+) medido 405.1706 (M + H)⁺; calculado para [C₂₅H₂₄O₅ + H]⁺ 405.1697.

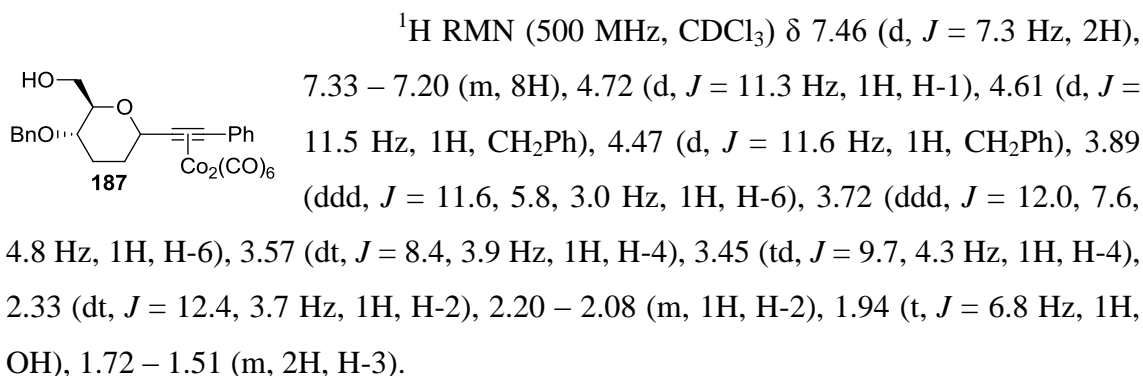
3.17 Reducción de los oxepanos **158** a **186** y **187**

A: A una disolución del oxepano **158** en CH₂Cl₂ (20 mL / mmol), a -50 °C bajo argón, se añadió una disolución 2M de BH₃·SMe₂ en THF (1.2 eq.) y TMSOTf (2.5 eq.). Se dejó agitando a esta temperatura y se siguió la reacción por CCF (Hexano / Acetato de etilo 8:2). Cuando hubo desaparecido todo el material de partida, se paró la reacción con una solución acuosa saturada de NaHCO₃. Se separaron las fases y la fase acuosa se extrajo con diclorometano. Se juntaron las fases orgánicas, se lavaron con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secaron sobre sulfato sódico, y se concentraron a vacío. El crudo resultante se purificó por cromatografía flash (Hexano / Acetato de etilo 95:5).

B: A una disolución del oxepano **158** en CH₂Cl₂ (20 mL / mmol), a temperatura ambiente bajo argón, se añadió Et₃SiH (2 eq.) y InCl₃ (1.2 eq.). Se dejó agitando a esta temperatura y se siguió la reacción por CCF (Hexano / Acetato de etilo). Cuando hubo desaparecido todo el material de partida, se paró la reacción con una solución acuosa

saturada de NaHCO_3 . Se separaron las fases y la fase acuosa se extrajo con diclorometano. Se juntaron las fases orgánicas, se lavaron con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron a vacío. El crudo resultante se purificó por cromatografía flash (Hexano / Acetato de etilo 99:1) para obtener el bicyclo **187** correspondiente seguido de **186** como aceites marrones.

Para **187**:



^{13}C RMN (126 MHz, CDCl_3) δ 199.6 (x6), 138.3, 137.8, 129.8 (x2), 129.0 (x2), 128.6 (x2), 128.1, 128.0, 127.8 (x2), 96.6, 90.0, 81.1, 77.7, 73.8, 71.3, 63.4, 33.0, 29.4.

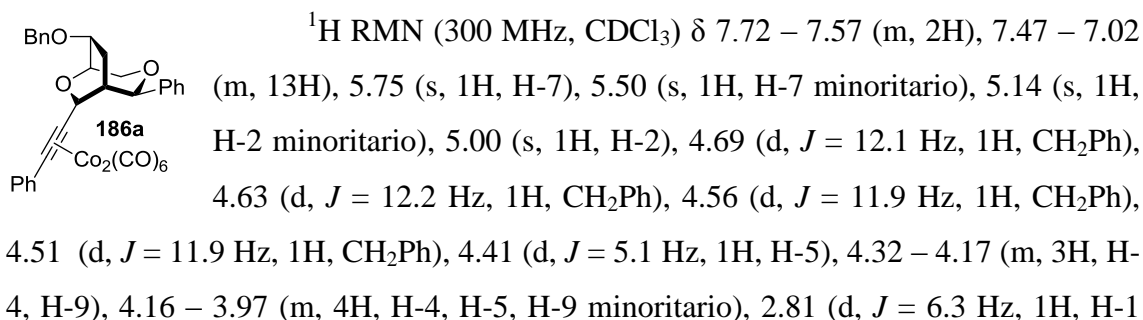
HRMS (ESI+) medido 608.9865 ($\text{M} + \text{H}$)⁺; calculado para $[\text{C}_{27}\text{H}_{22}\text{Co}_2\text{O}_9 + \text{H}]^+$ 609.0001.

3.17.1 Bicyclo 186a

Siguiendo el método general **A**, **158a** (55 mg, 0.08 mmol) reaccionó con $\text{BH}_3 \cdot \text{SMe}_2$ (2M, 44 μL , 0.09 mmol) y TMSOTf (41 mg, 0.18 mmol) para obtener el bicyclo **186a** (32 mg, 60%) como una mezcla equimolecular de isómeros.

Alternativamente, siguiendo el método general **B**, **158a** (42 mg, 0.06 mmol) reaccionó con Et_3SiH (14 mg, 0.12 mmol) y InCl_3 (41 mg, 0.18 mmol) para obtener el bicyclo **186a** (15 mg, 37%), como una mezcla 5:1 de isómeros, seguido de **187** (3 mg, 1%).

Para **186a**:

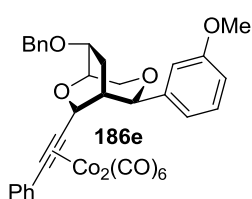


minoritario), 2.67 (dd, $J = 14.3, 8.9$ Hz, 1H, H-8 minoritario), 2.36 – 2.18 (m, 2H, H-1, H-8), 1.97 – 1.82 (m, 1H, H-8).

^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3) δ (compuesto mayoritario sólo) 199.4 (x6), 141.7, 138.6, 138.0, 130.0 (x2), 128.9 (x2), 128.5 (x2), 128.4 (x2), 128.0, 127.6 (x2), 127.6 (x2), 127.5, 125.5, 97.1, 92.7, 86.5, 80.2, 76.8, 73.7, 70.4 (x2), 47.3, 24.0.

HRMS (ESI+) medido 714.0585 ($\text{M} + \text{NH}_4$) $^+$; calculado para $[\text{C}_{34}\text{H}_{26}\text{Co}_2\text{O}_9 + \text{NH}_4]^+$ 714.0579.

3.17.2 Biciclo 186e

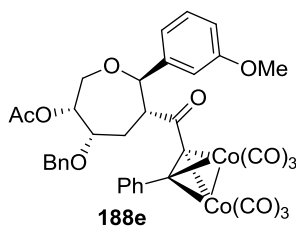


Siguiendo el método general **A**, **158e** (35 mg, 0.05 mmol) reaccionó con $\text{BH}_3 \cdot \text{SMe}_2$ (2M, 28 μL , 0.06 mmol) y TMSOTf (25 mg, 0.11 mmol) para obtener el biciclo **186e** (19 mg, 56%) como una mezcla equimolecular de isómeros.

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 7.76 – 7.56 (m, 4H), 7.49 – 7.29 (m, 16H), 7.25 (t, $J = 8.1$ Hz, 1H, H-5'), 7.10 (t, $J = 7.9$ Hz, 1H, H-5'), 6.93 – 6.75 (m, 3H), 6.75 – 6.63 (m, 2H), 6.60 (t, $J = 2.0$ Hz, 1H, H-2'), 5.73 (s, 1H, H-7), 5.51 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H, H-7), 5.10 (s, 1H, H-2), 4.97 (s, 1H, H-2), 4.68 (d, $J = 12.1$ Hz, 1H, CH_2Ph), 4.63 (d, $J = 12.1$ Hz, 1H, CH_2Ph), 4.56 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H, CH_2Ph), 4.51 (d, $J = 12.1$ Hz, 1H, CH_2Ph), 4.45 – 4.36 (m, 2H, H-5), 4.33 – 4.15 (m, 3H, H-4, H-9), 4.15 – 3.92 (m, 3H, H-4, H-9), 3.78 (s, 3H, OMe), 3.60 (s, 3H, OMe), 2.80 (d, $J = 6.1$ Hz, 1H, H-1), 2.65 (dd, $J = 14.2, 9.4$ Hz, 1H, H-8), 2.32 (dd, $J = 4.7, 2.5$ Hz, 1H, H-1), 2.25 (dd, $J = 14.8, 9.3$ Hz, 1H, H-8), 2.00 – 1.78 (m, 2H, H-8).

^{13}C RMN (101 MHz, CDCl_3) δ 199.6 (x12), 159.7, 159.5, 143.5, 143.3, 138.6, 138.5, 138.2, 137.9, 130.0 (x2), 129.8 (x2), 129.5, 129.3, 129.1 (x2), 129.0 (x2), 128.6 (x2), 128.4 (x2), 128.0, 128.0, 127.8, 127.7 (x2), 127.7 (x2), 127.6, 118.5, 117.8, 113.4, 113.1, 111.7, 111.1, 97.0, 96.1, 92.7, 91.7, 86.3, 80.1, 77.4, 76.8 (x2), 75.8, 74.4, 73.5, 73.1, 70.4 (x2), 70.3, 55.3, 55.2, 47.2, 46.7, 30.3, 24.1.

3.18 Acetilación de 158e a 188e



A una disolución del oxepano **158e** (34 mg, 0.046 mmol) en Et_3N (0.1 mL) se le añadió anhídrido acético (0.05 mL) y se dejó agitando a temperatura ambiente durante una noche. A continuación se eliminó el disolvente a vacío y se purificó el crudo resultante por cromatografía flash (Hexano /

Acetato de etilo 8:2) para obtener **188e** (23 mg, 65%) como un aceite marrón.

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 7.45 – 7.20 (m, 10H), 7.16 (t, J = 8.2 Hz, 1H, H-5'), 6.97 – 6.82 (m, 2H, H-2', H-4'), 6.77 (ddd, J = 8.2, 2.2, 1.4 Hz, 1H, H-6'), 5.61 – 5.44 (m, 1H, H-6), 4.96 (d, J = 10.1 Hz, 1H, H-2), 4.51 (s, 2H, CH_2Ph), 4.31 (dd, J = 13.6, 6.7 Hz, 1H, H-7), 4.04 (dt, J = 10.2, 2.1 Hz, 1H, H-4), 3.71 (dd, J = 12.7, 5.7 Hz, 1H, H-7), 3.73 (s, 3H, OMe), 3.48 (td, J = 10.4, 4.6 Hz, 1H, H-3), 2.69 (dt, J = 14.3, 10.5 Hz, 1H, H-4), 2.22 (dd, J = 14.0, 4.6 Hz, 1H, H-4), 2.16 (s, 3H, Ac).

^{13}C RMN (101 MHz, CDCl_3) δ 204.3, 198.0 (x6), 170.8, 159.8, 142.87, 137.9, 136.4, 129.7, 129.5 (x2), 129.1 (x2), 128.7, 128.6 (x2), 127.9, 127.8 (x2), 119.4, 114.1, 112.3, 93.4, 85.8, 85.3, 76.7, 73.0, 71.5, 71.4, 59.2, 55.3, 33.3, 21.4.

HRMS (ESI+) medido 785.0550 ($\text{M} + \text{H}$)⁺; calculado para $[\text{C}_{37}\text{H}_{23}\text{Co}_2\text{O}_{12} + \text{H}]^+$ 785.0474.

4 Capítulo 4

En la determinación estructural de los carbohidratos que aparecen en este capítulo se siguió la numeración habitual en química de carbohidratos. Los carbonos de los sustituyentes se numeraron como 1', 2' etc. Los carbonos del apéndice propargílico se nombraron como 1'', 2'' y 3'', como muestra la Figura 2.

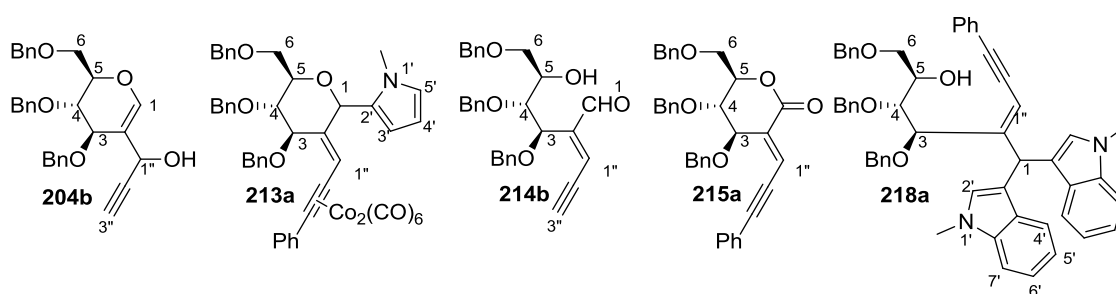
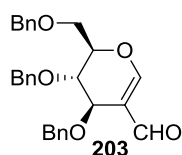


Figura 2 Ejemplos de numeración de los compuestos obtenidos

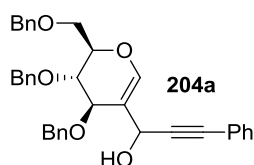
4.1 Síntesis del aldehído 203



Siguiendo el método descrito en la bibliografía²¹⁰, se adicionó a una disolución del tri-*O*-bencil-D-glucal **106** (5.3 g, 12 mmol) en DMF (25 mL), a 0 °C y bajo atmósfera de argón, POCl_3 (5.8 g, 36 mmol) y se dejó agitando una hora a esta temperatura y 18 horas a temperatura ambiente. A continuación se paró la reacción diluyendo la mezcla con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico a 0 °C, hasta alcanzar pH neutro. Después se extrajo con dietiléter (3 x 50 mL) y las fases orgánicas se juntaron, se lavaron con una disolución saturada de cloruro sódico (50 mL), se secaron sobre MgSO_4 anhidro y se

concentraron a vacío. El residuo obtenido se purificó por cromatografía flash (Hexano / Acetato de Etilo 7:3) para obtener el aldehído **203** (3.4 g, 60%) como un acetite incoloro, cuyos datos espectroscópicos coincidían con los de la bibliografía.

4.2 Síntesis del sustrato **204a**



Se disolvió el fenilacetileno (315 mg, 3 mmol) en THF (2 mL) seco a -78 °C en atmósfera de argón y se añadió una solución de *n*-butil litio 1.6 M en hexano (1.8 mL, 2.9 mmol) mientras se agitaba vigorosamente. Se dejó reaccionando 30 minutos para que se formara el compuesto organolítico y a continuación se añadió al sistema el aldehído **203** (860 mg, 1.93 mmol) disuelto en THF (6 mL) seco *via* cánula. Se dejó reaccionando a -78 °C durante dos horas, se diluyó con Et₂O y se lavó con una solución acusa saturada de NaCl en H₂O. Se secó la fase orgánica sobre MgSO₄ anhidro, se concentró a vacío y se purificó por cromatografía flash (Hexano / Acetato de Etilo 95:5) para obtener el sustrato **204a** (885 mg, 72%) como un acetite incoloro.

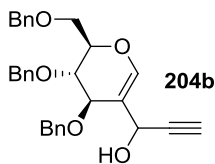
¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 7.50 – 7.22 (m, 20H), 7.01 (s, 1H, H-1), 5.22 (s, 1H, H-1''), 4.71 (s, 2H, CH₂Ph), 4.69 (d, J = 11.7 Hz, 1H, CH₂Ph), 4.60 (d, J = 11.4 Hz, 1H, CH₂Ph), 4.56 (s, 2H, CH₂Ph), 4.37 (q, J = 4.9 Hz, 1H, H-5), 4.24 (d, J = 4.2 Hz, 1H, H-3), 4.01 (dd, J = 5.4, 4.2 Hz, 1H, H-4), 3.84 (dd, J = 10.5, 5.8 Hz, 1H, H-6), 3.74 (dd, J = 10.5, 4.5 Hz, 1H, H-6), 3.08 (bs, 1H, OH).

¹³C RMN (75 MHz, C₆D₆) δ 144.0, 139.2, 139.1, 132.5, 129.0 (x3), 129.0 (x2), 128.9 (x2), 128.8 (x3), 128.6, 128.4 (x3), 128.4 (x2), 128.3 (x3), 128.1, 123.8, 112.7, 90.1, 86.0, 76.8, 75.2, 74.3, 73.8, 73.1, 73.0, 68.8, 63.0.

[α]_D²⁵ + 23.1 (c 1.05, CHCl₃)

HRMS (ESI⁺): medido 547.2483 (M + H)⁺, calculado para [C₃₆H₃₄O₅ + H]⁺ 547.2479.

4.3 Síntesis del sustrato **204b**



Se disolvió el trimetilsililacetileno (315 mg, 3.2 mmol) en THF (5 mL) seco a -78 °C en atmósfera de argón y se añadió una solución de *n*-butil litio 1.6 M en hexano (1.9 mL, 3 mmol) mientras se agitaba vigorosamente. Se dejó reaccionando 30 minutos para que se formara el compuesto organolítico y a continuación se añadió al sistema el aldehído **203** (900 mg, 2.0 mmol) disuelto en THF (30 mL) seco *via* cánula. Se dejó reaccionando a -78 °C durante dos horas y a continuación, todavía a -78 °C, se añadió

ácido acético (0.25 g, 4.0 mmol) y fluoruro de tetrabutilamonio (1.6 g, 6.0 mmol). Se dejó reaccionando a temperatura ambiente durante 18 horas, se diluyó con Et₂O y se lavó con una solución acuosa saturada de NaCl en H₂O. Se secó la fase orgánica sobre MgSO₄ anhidro, se concentró a vacío y se purificó por cromatografía flash (Hexano / Acetato de Etilo 95:5) para obtener el sustrato **204b** (633 mg, 70%) como un aceite incoloro.

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 7.53 – 7.16 (m, 15H), 6.94 (s, 1H, H-1), 4.98 (bs, 1H, H-1''), 4.69 (s, 2H, CH₂Ph), 4.66 (d, *J* = 11.1 Hz, 1H, CH₂Ph), 4.57 (d, *J* = 11.4 Hz, 1H, CH₂Ph), 4.55 (s, 2H, CH₂Ph), 4.34 (q, *J* = 4.5 Hz, 1H, H-5), 4.18 (d, *J* = 4.2 Hz, 1H, H-3), 3.99 (dd, *J* = 5.5, 4.1 Hz, 1H, H-4), 3.81 (dd, *J* = 10.5, 5.7 Hz, 1H, H-6), 3.72 (dd, *J* = 10.5, 4.6 Hz, 1H, H-6), 3.00 (bs, 1H, OH), 2.56 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H, H-3'').

¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) δ 144.3, 138.0, 137.7, 137.5, 128.7 (x3), 128.5 (x3), 128.2 (x3), 128.2, 128.0 (x2), 127.8 (x3), 110.7, 81.8, 76.0, 75.2, 74.4, 73.5, 73.1, 72.8, 72.6, 67.8, 62.4.

$[\alpha]_D^{25} + 15.1$ (c 0.90, CHCl₃)

HRMS (ESI+): medido 471.2209 (M + H)⁺, calculado para [C₃₀H₃₁O₅ + H]⁺ 471.2166.

4.4 Síntesis del complejo 205

Se disolvió el alquino **204a** (885 mg, 1.6 mmol) en diclorometano anhidro (30 mL), y sobre esta disolución se añadió octacarbonildicobalto (650 mg, 2 mmol). El medio de reacción se oscureció inmediatamente y se le dejó agitando a temperatura ambiente durante dos horas. A continuación se eliminó el disolvente a vacío y se purificó el producto resultante por cromatografía flash. El complejo **205** se utilizó sin posterior caracterización.

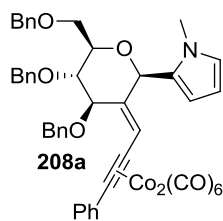
4.5 Método general para la sustitución nucleófila sobre 205

Sobre una disolución 0.02 M del complejo **205**, bajo argón y a la temperatura adecuada, se adicionó BF₃·Et₂O (1 eq.) seguido del nucleófilo correspondiente (1.5 eq.). Se dejó agitando el sistema a esta temperatura hasta que se observó la completa desaparición del sustrato de partida por cromatografía en capa fina (Hexano / Acetato de etilo 8:2), y después se paró con una disolución saturada de bicarbonato sódico en agua. Se separaron las fases y la fase acuosa se extrajo con diclorometano. Se juntaron las fases orgánicas, se lavaron con una disolución saturada de cloruro sódico, se secaron

sobre sulfato sódico y se concentraron a vacío. El crudo resultante se purificó por cromatografía flash (Hexano / Acetato de Etilo 95:5).

4.5.1 Síntesis de los glicales **208a** y **209a**

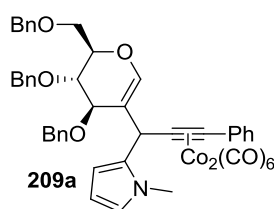
Este compuesto se preparó a partir del complejo **205** (83 mg, 0.10 mmol) y *N*-metilpirrol (12 mg, 0.15 mmol), a diferentes temperaturas, según el método general. El crudo obtenido se purificó por cromatografía flash (Hexano / Acetato de etilo 99:1) para obtener **208a**, seguido de **209a**, como aceites marrones.



Para **208a**: ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 7.55 – 7.17 (m, 20H), 7.06 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H, H-1''), 6.52 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H, H-5'), 5.92 (dd, $J = 3.6, 2.5$ Hz, 1H, H-4'), 5.78 (s, 1H, H-1), 5.72 (bs, 1H, H-3'), 4.97 (d, $J = 11.4$ Hz, 1H, CH_2Ph), 4.92 (d, $J = 10.8$ Hz, 1H, CH_2Ph), 4.82 (d, $J = 11.3$ Hz, 1H, CH_2Ph), 4.68 – 4.39 (m, 4H, H-3, CH_2Ph), 3.76 – 3.48 (m, 4H, H-4, H-5, H-6), 3.16 (s, 3H, NMe).

^{13}C RMN (101 MHz, CDCl_3) δ 199.1 (x6), 139.6, 138.5, 138.3, 137.8, 129.1 (x2), 128.8 (x2), 128.8 (x2), 128.5 (x3), 128.5 (x2), 128.4 (x3), 127.9 (x2), 127.8, 127.6 (x2), 127.5, 127.5, 126.4, 124.2, 121.0, 111.4, 106.3, 93.4, 84.2, 82.6, 81.5, 75.2, 74.9, 73.3, 73.2, 70.0, 69.5, 34.3.

HRMS (ESI⁺): medido 896.1330 ($\text{M} + \text{H}$)⁺, calculado para $[\text{C}_{47}\text{H}_{40}\text{Co}_2\text{NO}_{10} + \text{H}]^+$ 896.1311.

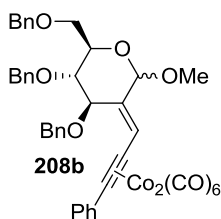


Para **209a**: ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7.42 – 7.10 (m, 20H), 6.50 (s, 1H, H-1), 6.45 (t, $J = 2.2$ Hz, 1H, H-5'), 6.16 (dd, $J = 3.7, 1.9$ Hz, 1H, H-3'), 6.08 (t, $J = 3.1$ Hz, 1H, H-4'), 5.06 (s, 1H, H-1''), 4.65 – 4.39 (m, 5H, CH_2Ph), 4.27 – 4.09 (m, 2H, H-3, CH_2Ph), 3.91 (t, $J = 5.2$ Hz, 1H, H-4), 3.84 – 3.74 (m, 1H, H-5), 3.74 – 3.62 (m, 2H, H-6), 3.22 (s, 3H, NMe).

^{13}C RMN (101 MHz, CDCl_3) δ 199.8 (x6), 143.0, 138.6, 138.3, 138.2, 138.0, 134.08, 129.8 (x2), 128.9 (x2), 128.6 (x2), 128.6 (x3), 128.6 (x2), 128.1 (x2), 128.0 (x2), 127.8 (x2), 127.7 (x3), 122.1, 114.2, 109.1, 107.6, 101.2, 100.2, 93.8, 91.4, 76.2, 74.4, 73.9, 73.6, 73.0, 71.8, 68.4.

HRMS (ESI⁺): medido 896.1316 ($\text{M} + \text{H}$)⁺, calculado para $[\text{C}_{47}\text{H}_{40}\text{Co}_2\text{NO}_{10} + \text{H}]^+$ 896.1311.

4.5.2 Síntesis de 208b



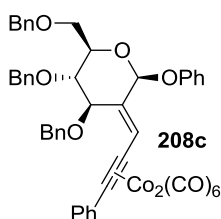
Este compuesto se preparó a partir del complejo **205** (55 mg, 0.06 mmol) y metanol (3 mg, 0.09 mmol), a -50 °C, según el método general. El crudo obtenido se purificó por cromatografía flash (Hexano / Acetato de etilo 95:5) para obtener **208b** (41 mg, 79%) como un aceite marrón.

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 7.63 – 7.09 (m, 20H), 6.89 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H, H-1''), 5.54 (s, 1H, H-1), 4.93 (d, $J = 10.9$ Hz, 1H, CH_2Ph), 4.82 (d, $J = 11.1$ Hz, 1H, CH_2Ph), 4.76 (d, $J = 10.6$ Hz, 2H, CH_2Ph), 4.68 – 4.36 (m, 4H, H-3, CH_2Ph), 3.89 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H, H-5), 3.85 – 3.53 (m, 3H, H-4, H-6), 3.09 (s, 3H, OMe).

^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3) δ 199.3 (x6), 138.6, 138.5, 138.1, 137.9, 129.4 (x2), 129.1 (x2), 128.7 (x2), 128.6 (x3), 128.4 (x2), 128.3 (x2), 128.1, 128.0 (x3), 128.0, 127.8, 127.6 (x2), 120.6, 96.5, 92.8, 83.8, 82.1, 81.0, 75.3, 74.4, 73.4, 71.8, 69.1, 54.1.

HRMS (ESI+): medido 869.0818 ($\text{M} + \text{Na}$) $^+$, calculado para $[\text{C}_{43}\text{H}_{36}\text{Co}_2\text{O}_{11} + \text{Na}]^+$ 869.0814.

4.5.3 Síntesis de 208c



Este compuesto se preparó a partir del complejo **205** (78 mg, 0.09 mmol) y fenol (12 mg, 0.14 mmol), a -50 °C, según el método general. El crudo obtenido se purificó por cromatografía flash (Hexano / Acetato de etilo 95:5) para obtener **208c** (61 mg, 77%) como un aceite marrón.

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 7.58 – 7.06 (m, 22H), 6.99 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H, H-1''), 6.92 (t, $J = 7.3$ Hz, 1H, H-4'), 6.78 (d, $J = 7.4$ Hz, 2H, H-2'), 6.49 (s, 1H, H-1), 4.98 (d, $J = 10.8$ Hz, 1H, CH_2Ph), 4.94 (d, $J = 11.0$ Hz, 1H, CH_2Ph), 4.88 (d, $J = 11.1$ Hz, 1H, CH_2Ph), 4.76 (dd, $J = 9.0, 2.1$ Hz, 1H, H-3), 4.67 (d, $J = 10.8$ Hz, 1H, CH_2Ph), 4.58 (d, $J = 11.8$ Hz, 1H, CH_2Ph), 4.44 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H, CH_2Ph), 4.01 (ddd, $J = 9.9, 4.0, 1.8$ Hz, 1H, H-5), 3.88 – 3.75 (m, 2H, H-4, H-6), 3.60 (dd, $J = 11.4, 1.9$ Hz, 1H, H-6).

^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3) δ 199.3 (x6), 156.3, 138.9, 138.8, 138.3, 138.2, 136.8, 129.6 (x4), 129.3 (x2), 129.1 (x2), 128.8 (x2), 128.6 (x2), 128.6 (x2), 128.5, 128.3 (x2), 128.2 (x2), 127.8 (x2), 127.8, 122.1, 121.5, 116.4 (x2), 93.7, 93.2, 83.6, 82.1, 81.0, 75.7, 74.9, 73.6, 72.8, 69.1.

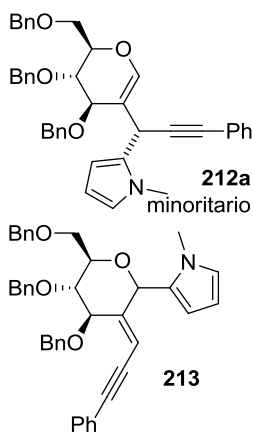
HRMS (ESI⁺): medido 909.1163 ($M + H$)⁺, calculado para $[C_{48}H_{38}Co_2O_{11} + H]^+$ 909.1151.

4.6 Sustitución nucleófila catalizada por oro sobre **204a** y **204b**.

Sobre una disolución 0.1 M del sustrato **204** correspondiente, bajo argón y a -40 °C, se adicionó NaAuCl₄·2H₂O (0.05 eq.) seguido del nucleófilo correspondiente (1.2 eq.). Se dejó agitando el sistema a esta temperatura hasta que se observó la completa desaparición del sustrato de partida por cromatografía en capa fina (Hexano / Acetato de etilo 8:2), e inmediatamente después se purificó el crudo por cromatografía flash (Hexano / Acetato de Etilo 95:5).

4.6.1 Síntesis de **212a** y **213a**

Este compuesto se preparó a partir del alquino **204a** (44 mg, 0.08 mmol) y *N*-metilpirrol (8 mg, 0.1 mmol), en presencia de tamices moleculares, según el método general. El crudo obtenido se purificó por cromatografía flash (Hexano / Acetato de etilo en gradiente de 99:1 a 7:3) para obtener una mezcla del diastereoisómero minoritario de **212a** y **213a** (9 mg, 19%), seguida del isómero mayoritario de **212a** (13 mg, 27%), seguido de **215a** (3 mg, 8%), seguido de una mezcla 1:1.5 de **214a** y **216** (3 mg, 7%).

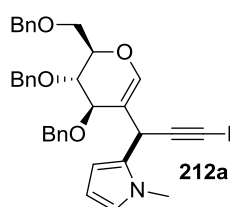


Para la mezcla de **212a** minoritario y **213a**: ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 7.44 – 7.02 (m, 40H), 6.92 (s, 1H, H-1 **212a**), 6.54 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H, H-5' **213a**), 6.48 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H, H-5' **212a**), 6.15 (s, 1H, H-1 **213a**), 6.12 (t, *J* = 2.3 Hz, 1H, H-1'' **213a**), 5.97 (dd, *J* = 5.9, 2.9 Hz, 1H, H-4' **212a**), 5.94 – 5.86 (m, 2H, H-3' **212a**, H-4' **213a**), 5.80 (bs, 1H, H-3' **213a**), 4.87 – 4.73 (m, 3H, CH₂Ph, H-1'' **212a**), 4.64 (dd, *J* = 8.8, 2.7 Hz, 1H, H-3 **213a**), 4.57 – 4.35 (m, 9H, CH₂Ph), 4.24 (q, *J* = 5.1 Hz, 1H, H-3 **212a**), 4.12 (d, *J* = 11.2 Hz, 1H, CH₂Ph), 3.84 (t, *J* = 4.8 Hz, 1H, H-4 **213a**), 3.81 – 3.70 (m, 2H, H-5, H-6 **213a**), 3.64 (s, 3H, NMe **213a**), 3.69 – 3.57 (m, 3H, H-4, H-6 **212a**, H-6 **213a**), 3.57 – 3.48 (m, 2H, H-5, H-6 **213a**), 3.50 (s, 1H, NMe **212a**).

¹³C RMN (126 MHz, CDCl₃) δ 146.0, 142.7, 138.3, 138.2, 138.0, 138.0, 137.8, 137.7, 131.5, 131.4, 128.7, 128.5, 128.5, 128.4, 128.4, 128.3, 128.3, 128.3, 128.2, 128.2, 128.0, 127.9, 127.9, 127.8, 127.8, 127.7, 127.6, 127.6, 127.5, 124.0, 123.3, 123.3, 122.9, 110.6, 109.8, 108.2, 106.5, 106.3, 105.4, 95.5, 86.7, 85.3, 84.9, 82.3, 80.9,

76.2, 74.9, 74.2, 73.5, 73.4, 73.4, 73.0, 72.6, 72.5, 71.9, 70.9, 69.2, 68.2, 34.8, 34.1, 30.0.

HRMS (ESI⁺): medido 610.2939 (M + H)⁺, calculado para [C₄₁H₃₉NO₄ + H]⁺ 610.2952.

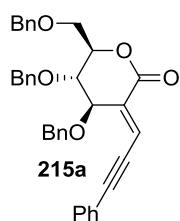


Para **212a** mayoritario: ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7.50 – 7.12 (m, 20H), 6.55 (t, *J* = 2.2 Hz, 1H, H-5'), 6.26 (dd, *J* = 3.6, 1.8 Hz, 1H, H-3'), 6.06 (t, *J* = 3.2 Hz, 1H, H-4'), 5.84 (s, 1H, H-1), 4.81 (s, 1H, H-1''), 4.74 – 4.41 (m, 6H, CH₂Ph), 4.34 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H, H-3), 4.22 (td, *J* = 6.0, 3.7 Hz, 1H, H-5), 3.94 (dd, *J* = 6.5, 5.0 Hz, 1H, H-4), 3.79 (dd, *J* = 10.7, 5.2 Hz, 1H, H-6), 3.67 (dd, *J* = 10.6, 3.7 Hz, 1H, H-6), 3.47 (s, 3H, NMe).

¹³C RMN (101 MHz, CDCl₃) δ 142.4, 138.5, 138.0, 132.8, 131.8, 128.7, 128.7, 128.6, 128.5 (x2), 128.5, 128.4, 128.4, 128.3 (x2), 128.2, 128.1, 128.0 (x4), 127.9, 127.9 (x2), 127.8, 123.7, 122.8, 112.5, 108.9, 106.8, 88.7, 82.7, 76.5, 75.2, 74.9, 73.6, 73.5, 73.2, 68.2, 34.0, 30.3.

[α]_D²⁵ + 5.9 (c 1.1, CHCl₃)

HRMS (ESI⁺): medido 610.2871 (M + H)⁺, calculado para [C₄₁H₃₉NO₄ + H]⁺ 610.2952.

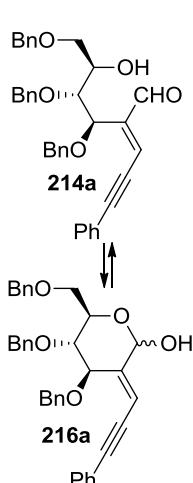


Para **215a**: ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 8.12 (s, 1H, H-1''), 7.60 – 7.51 (m, 2H), 7.49 – 7.18 (m, 8H), 4.76 (ddd, *J* = 8.0, 4.5, 2.1 Hz, 1H, H-5), 4.70 (d, *J* = 11.3 Hz, 1H, CH₂Ph), 4.65 – 4.38 (m, 6H, H-3, CH₂Ph), 3.90 – 3.77 (m, 2H, H-4, H-6), 3.64 (dd, *J* = 10.8, 4.6 Hz, 1H, H-6).

¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) δ 177.1, 162.2, 138.6, 138.1, 137.7, 133.1 (x2), 130.7, 129.0 (x2), 129.0 (x2), 128.9 (x2), 128.8 (x2), 128.6, 128.5, 128.4 (x2), 128.2 (x2), 128.2 (x2), 128.1, 120.8, 117.8, 90.6, 85.7, 79.1, 73.8, 73.0, 72.0, 71.7, 69.0, 66.2.

[α]_D²⁵ – 26.6 (c 0.8, CHCl₃)

HRMS (ESI⁺): medido 545.2331 (M + H)⁺, calculado para [C₃₆H₃₂O₅ + H]⁺ 545.2323.



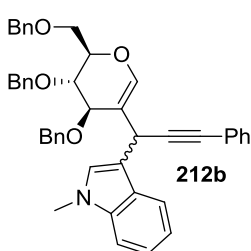
Para **214a** y **216a**: ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 9.69 (s, 1H, H-1 **214a**), 7.51 – 6.99 (m, 40H), 6.80 (s, 1H, H-1'' **214a**), 6.35 (d, $J = 1.7$ Hz, 1H, H-1'' **216a**), 5.78 (s, 1H H-1 **216a**), 5.03 (d, $J = 3.8$ Hz, 1H, H-3 **214a**), 4.86 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H, H-3 **216a**), 4.79 – 4.25 (m, 12H, CH_2Ph), 4.03 – 3.85 (m, 2H, H-4, H-6 **216a**), 3.83 – 3.47 (m, 8H, H-4, H-5, H-6, OH **214a**, H-5, H-6, OH **216a**).

^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3) δ 192.4, 146.1, 145.4, 138.3, 138.2, 138.0, 138.0, 137.7, 137.6, 132.2 (x2), 131.8, 131.7 (x2), 131.6, 129.9, 128.9, 128.6 (x3), 128.5 (x5), 128.5 (x6), 128.4 (x3), 128.3, 128.2 (x2), 128.1 (x3), 128.0 (x2), 128.0 (x3), 127.9 (x2), 127.7 (x2), 123.0, 122.1, 113.2, 96.5, 95.9, 92.7, 85.7, 85.4, 80.9, 79.6, 76.9, 75.8, 75.0, 73.6, 73.4, 72.0, 71.8, 71.7, 71.1, 71.0, 70.5, 69.9.

HRMS (ESI⁺): medido 564.2757 ($\text{M} + \text{NH}_4$)⁺, calculado para $[\text{C}_{36}\text{H}_{34}\text{O}_5 + \text{NH}_4]$ ⁺ 564.2744.

4.6.2 Síntesis de **212b**

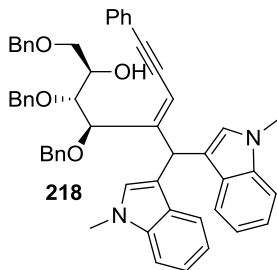
Este compuesto se preparó a partir del alquino **204a** (78 mg, 0.14 mmol) y *N*-metilindol (55 mg, 0.42 mmol), en presencia de tamices moleculares, según el método general. El crudo obtenido se purificó por cromatografía flash (Hexano / Acetato de etilo en gradiente de 99:1 a 7:3) para obtener **212b** (46 mg, 50%), seguido de **218** (18 mg, 15%).



Para **212b**: ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 7.81 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H, H-4' mayor), 7.70 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H, H-4' menor), 7.52 – 7.01 (m, 46H), 6.78 (s, 1H, H-1 mayor), 6.07 (s, 1H, H-1 menor), 5.12 (s, 1H, H-1'' menor), 5.01 (s, 1H, H-1'' mayor), 4.80 – 4.44 (m, 13H, H-3 mayor, H-3 menor, CH_2Ph), 4.32 – 4.16 (m, 2H, CH_2Ph , H-4 menor), 4.08 – 3.93 (m, 2H, H-4 mayor, H-5 menor), 3.76 (s, 3H, $\text{NMe}_{\text{menor}}$), 3.89 – 3.57 (m, 5H, H-5 mayor, H-6 mayor, H-6 menor), 3.65 (s, 3H, $\text{NMe}_{\text{mayor}}$).

^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3) δ 142.6, 142.5, 138.7, 138.6, 138.1, 137.9, 137.5, 137.5, 131.8, 131.7, 128.7, 128.6, 128.6, 128.5 (x3), 128.4 (x7), 128.3 (x3), 128.2 (x4), 128.1 (x2), 128.0 (x4), 127.9 (x4), 127.9 (x5), 127.8 (x5), 127.8, 127.7 (x3), 127.6 (x2), 127.2, 126.9, 123.8, 121.7, 120.2, 119.9, 119.1, 113.1, 112.8, 111.7, 111.6, 109.3, 90.7, 89.2, 84.0, 82.0, 78.8, 76.4, 75.4, 74.9, 73.8, 73.5, 73.3, 73.2, 72.6, 71.7, 71.4, 68.6, 68.4, 65.9, 32.8, 32.7, 29.3, 28.8.

HRMS (ESI+): medido 677.3363 ($M + NH_4$)⁺, calculado para $[C_{45}H_{41}NO_4 + NH_4]^+$ 677.3374.



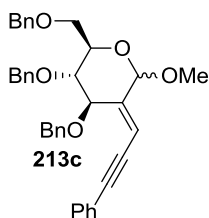
Para **218**: ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 7.67 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H, H-4'), 7.61 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H, H-4'), 7.47 – 7.09 (m, 26H), 7.03 (dt, $J = 7.8, 6.7$ Hz, 2H, H-5'), 6.86 (s, 1H, H-2'), 6.73 (s, 1H, H-2'), 6.12 (s, 1H, H-1), 5.69 (s, 1H, H-1''), 4.88 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H, H-3), 4.82 – 4.47 (m, 4H, CH₂Ph), 4.43 – 4.29 (m, 3H, CH₂Ph, H-5), 4.06 (bs, 1H, OH), 3.91 (dd, $J = 7.1, 4.7$ Hz, 1H, H-4), 3.82 – 3.65 (m, 2H, H-6), 3.70 (s, 3H, NMe), 3.62 (s, 3H, NMe).

¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) δ 153.7, 139.2, 138.8, 138.7, 137.9, 137.8, 131.7 (x2), 129.3, 128.8, 128.6 (x3), 128.6, 128.5 (x2), 128.5, 128.3 (x3), 128.2 (x2), 128.1 (x3), 127.8, 127.8, 127.7, 127.7, 127.5, 123.9, 122.1, 121.9, 120.6, 120.5, 119.5, 119.3, 117.1, 116.0, 111.7, 109.7, 109.5, 96.9, 87.4, 82.4, 81.2, 75.0, 73.6, 72.6, 72.0, 71.4, 37.1, 33.2, 33.0.

$[\alpha]_D^{25} + 58.0$ (c 0.8, CHCl₃)

HRMS (ESI+): medido 808.4123 ($M + NH_4$)⁺, calculado para $[C_{54}H_{50}N_2O_4 + NH_4]^+$ 808.4109.

4.6.3 Síntesis de 213c



Este compuesto se preparó a partir del alquino **204a** (60 mg, 0.11 mmol) y metanol (4 mg, 0.13 mmol), en presencia de tamices moleculares, según el método general. El crudo obtenido se purificó por cromatografía flash (Hexano / Acetato de etilo en gradiente de 99:1 a 7:3) para obtener **214a** (6 mg, 10%) seguido de ambos diastereómeros de **213c** (30 mg, 48%), seguido de **215a** (6 mg, 10%).

Para el isómero minoritario (aparece impurificado por **214a**): ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 7.49 – 7.02 (m, 20H), 6.25 (s, 1H, H-1''), 5.23 (s, 1H, H-1), 4.89 – 4.26 (m, 7H, H-3, CH₂Ph), 3.93 – 3.54 (m, 4H, H-4, H-5, H-6), 3.49 (s, 3H, OMe).

¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) δ 144.59, 138.5, 138.5, 137.9, 131.7, 128.7, 128.7, 128.6, 128.5 (x3), 128.4 (x2), 128.4, 128.3, 128.2, 128.1 (x3), 128.0, 127.9, 127.9, 127.9, 127.8, 127.6, 120.5, 112.3, 100.0, 94.4, 84.7, 79.8, 73.3, 72.3, 71.5, 71.4, 69.6, 65.9, 55.3.

HRMS (ESI+): medido 578.2916 ($M + NH_4$)⁺, calculado para $[C_{37}H_{36}O_5 + NH_4]^+$ 578.2901.

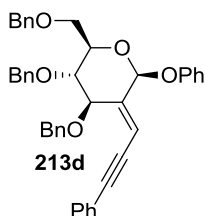
Para el isómero mayoritario: ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 7.50 – 6.96 (m, 20H), 5.94 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H, H-1''), 5.69 (s, 1H, H-1), 4.89 – 4.35 (m, 7H, H-3, CH_2Ph), 3.90 (ddd, $J = 9.8, 4.2, 2.2$ Hz, 1H, H-5), 3.79 – 3.49 (m, 3H, H-4, H-6), 3.38 (s, 3H, OMe).

^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3) δ 145.4, 138.4, 138.2, 138.1, 131.6 (x2), 128.6 (x2), 128.5 (x5), 128.4, 128.4, 128.0 (x2), 128.0 (x2), 127.9, 127.9 (x2), 127.8, 127.8, 123.3, 104.9, 98.6, 95.2, 84.9, 81.5, 80.4, 75.2, 74.1, 73.7, 71.5, 68.9, 55.1.

$[\alpha]_D^{25} - 62.4$ (c 1.1, CHCl_3)

HRMS (ESI+): medido 578.2892 ($\text{M} + \text{NH}_4$) $^+$, calculado para $[\text{C}_{37}\text{H}_{36}\text{O}_5 + \text{NH}_4]^+$ 578.2901.

4.6.4 Síntesis de 213d



Este compuesto se preparó a partir del alquino **204a** (108 mg, 0.20 mmol) y fenol (22 mg, 0.24 mmol), en presencia de tamices moleculares, según el método general. El crudo obtenido se purificó por cromatografía flash (Hexano / Acetato de etilo en gradiente de 99:1 a 7:3) para obtener **213d** (11 mg, 9%), seguido de **215a** (16 mg, 13%), seguido de **214a** (14 mg, 10%).

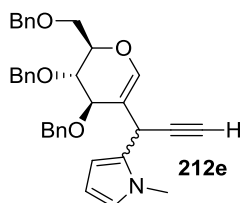
^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 7.48 – 7.10 (m, 24H), 7.03 (t, $J = 7.2$ Hz, 1H, H-4'), 6.60 (s, 1H, H-1''), 6.11 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H, H-1), 4.90 (d, $J = 10.7$ Hz, 1H, CH_2Ph), 4.83 (s, 2H, CH_2Ph), 4.72 (dd, $J = 9.1, 2.4$ Hz, 1H, H-3), 4.63 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H, CH_2Ph), 4.54 (d, $J = 10.6$ Hz, 1H, CH_2Ph), 4.45 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H, CH_2Ph), 4.13 (d, $J = 9.9$ Hz, 1H, H-5), 3.86 – 3.72 (m, 2H, H-4, H-6), 3.65 (dd, $J = 10.8, 2.1$ Hz, 1H, H-6).

^{13}C RMN (101 MHz, CDCl_3) δ 156.7, 144.3, 138.3, 138.1, 138.1, 131.7 (x2), 129.8 (x2), 128.8 (x2), 128.7, 128.6 (x2), 128.6 (x3), 128.2, 128.2 (x2), 128.1 (x2), 128.0 (x3), 127.9, 122.6, 117.3, 105.6, 97.8, 95.9, 92.7, 84.7, 83.2, 81.5, 81.4, 80.1, 75.4, 74.3, 73.7, 72.3, 68.6.

$[\alpha]_D^{25} - 6.6$ (c 0.5, CHCl_3)

HRMS (ESI+): medido 645.2589 ($\text{M} + \text{Na}$) $^+$, calculado para $[\text{C}_{42}\text{H}_{38}\text{O}_5 + \text{Na}]^+$ 645.2611.

4.6.5 Síntesis de 212e



Este compuesto se preparó a partir del alquino **204b** (86 mg, 0.18 mmol) y *N*-metilpirrol (18 mg, 0.22 mmol), a temperatura ambiente, según el método general. El crudo obtenido se purificó por cromatografía flash (Hexano / Acetato de etilo en gradiente de 99:1 a 7:3) para obtener **212e** (32 mg, 33%), seguido del producto de partida **204b** (12 mg, 14%).

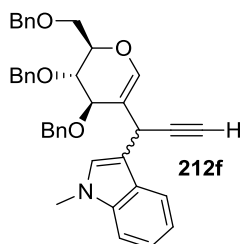
^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7.46 – 7.08 (m, 30H), 6.90 (t, $J = 1.2$ Hz, 1H, H-1_{minor}), 6.57 – 6.47 (m, 2H, H-5'), 6.21 (ddd, $J = 3.5, 1.9, 0.7$ Hz, 1H, H-3'_{mayor}), 6.03 (dd, $J = 3.5, 2.7$ Hz, 1H, H-4'_{mayor}), 6.00 (dd, $J = 3.6, 2.7$ Hz, 1H, H-4'_{minor}), 5.91 (dd, $J = 3.6, 1.9$ Hz, 1H, H-3'_{minor}), 5.80 (t, $J = 1.2$ Hz, 1H, H-1_{mayor}), 4.74 – 4.38 (m, 13H, H-1'_{mayor}, H-1'_{minor}, CH_2Ph), 4.29 – 4.22 (m, 2H, H-3_{mayor}, H-3_{minor}), 4.22 – 4.10 (m, 1H, H-5_{mayor}), 4.13 (d, $J = 11.3$ Hz, 1H, CH_2Ph), 3.91 (dd, $J = 6.6, 5.0$ Hz, 1H, H-4_{mayor}), 3.88 (dd, $J = 5.7, 4.4$ Hz, 1H, H-4_{minor}), 3.83 – 3.55 (m, 5H, H-5_{minor}, H-6_{mayor}, H-6_{minor}), 3.49 (s, 3H, $\text{NMe}_{\text{minor}}$), 3.40 (s, 3H, $\text{NMe}_{\text{mayor}}$), 2.35 (d, $J = 2.6$ Hz, 1H, H-3''_{minor}), 2.25 (d, $J = 2.6$ Hz, 1H, H-3''_{mayor}).

^{13}C RMN (101 MHz, CDCl_3) δ 142.9, 142.6, 138.6, 138.5, 138.2, 138.1, 138.1, 137.9, 128.7 (x3), 128.6 (x2), 128.6 (x3), 128.6 (x2), 128.6 (x3), 128.6 (x2), 128.1, 128.0 (x5), 128.0 (x2), 127.9 (x3), 127.9 (x2), 127.8 (x2), 127.8 (x2), 123.1, 122.9, 112.2, 109.5, 109.0, 108.4, 106.9, 106.9, 87.4, 83.2, 81.4, 78.9, 76.6, 76.4, 75.1, 74.8, 73.6, 73.6, 73.3, 73.3, 73.2, 72.8, 72.2, 70.7, 68.4, 68.3, 34.2, 34.0, 29.5, 29.3.

HRMS (ESI⁺): medido 534.2616 ($\text{M} + \text{H}$)⁺, calculado para $[\text{C}_{35}\text{H}_{35}\text{NO}_4 + \text{H}]^+$ 534.2639.

4.6.6 Síntesis de 212f

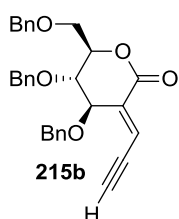
Este compuesto se preparó a partir del alquino **204b** (45 mg, 0.09 mmol) y *N*-metilindol (15 mg, 0.11 mmol), según el método general. El crudo obtenido se purificó por cromatografía flash (Hexano / Acetato de etilo en gradiente de 99:1 a 7:3) para obtener **217** (2 mg, 5%), seguido de **212f** (6 mg, 11%), seguido de **215b** (3 mg, 7%), seguido de **214b** (6 mg, 14%). Este último estaba impurificado por trazas de **218b**.



Para **212f**: ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) δ 7.70 (dt, $J = 8.0$, 0.9 Hz, 1H, H-4' _{mayor}), 7.60 (dt, $J = 7.8$, 1.0 Hz, 1H, H-4' _{minor}), 7.46 – 7.00 (m, 38H), 6.73 (s, 1H, H-1 _{mayor}), 6.02 (t, $J = 1.2$ Hz, 1H, H-1 _{minor}), 4.87 (dd, $J = 2.7$, 1.3 Hz, 1H, H-1'' _{minor}), 4.78 (t, $J = 1.9$ Hz, 1H, H-1'' _{mayor}), 4.75 – 4.45 (m, 12H, CH_2Ph , H-3 _{mayor}), 4.40 (dd, $J = 5.1$, 1.2 Hz, 1H, H-3 _{minor}), 4.25 – 4.15 (m, 2H, CH_2Ph , H-5 _{minor}), 3.98 (dd, $J = 6.7$, 5.0 Hz, 1H, H-4 _{minor}), 3.95 (dd, $J = 6.1$, 4.6 Hz, 1H, H-4 _{mayor}), 3.89 (d, $J = 4.1$ Hz, 1H, H-5 _{mayor}), 3.85 – 3.67 (m, 4H, H-6 _{mayor}, H-6 _{minor}), 3.73 (s, 3H, NMe _{minor}), 3.62 (s, 3H, NMe _{mayor}), 2.32 (d, $J = 2.6$ Hz, 1H, H-3'' _{mayor}), 2.29 (d, $J = 2.6$ Hz, 1H, H-3'' _{minor}).

^{13}C RMN (126 MHz, CDCl_3) δ 142.6, 142.5, 138.4, 138.0, 137.8, 137.4, 137.4, 128.4 (x2), 128.4 (x2), 128.3 (x3), 128.3 (x3), 128.0, 128.0, 127.8 (x2), 127.8 (x2), 127.8 (x3), 127.7 (x3), 127.7 (x3), 127.6, 127.6 (x3), 127.5, 127.0, 126.5, 121.7, 119.9, 119.6, 119.1, 112.6, 112.3, 111.2, 110.8, 109.2, 109.2, 84.8, 83.4, 82.4, 81.8, 76.4, 76.2, 75.2, 74.7, 73.7, 73.4, 73.4, 73.4, 73.0, 72.6, 71.7, 71.4, 69.7, 68.2, 32.7, 32.6, 28.4, 27.8.

HRMS (ESI+): medido 584.2778 ($\text{M} + \text{H}$)⁺, calculado para $[\text{C}_{39}\text{H}_{37}\text{NO}_4 + \text{H}]^+$ 584.2795.

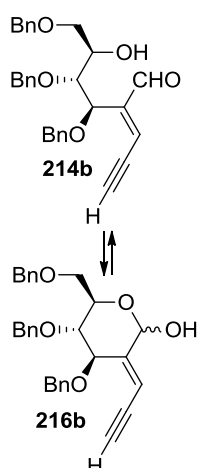


Para **215b**: ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) δ 8.01 (s, 1H, H-1''), 7.41 – 7.16 (m, 15H), 4.74 – 4.67 (m, 1H, H-5), 4.64 (d, $J = 11.3$ Hz, 1H, CH_2Ph), 4.59 – 4.41 (m, 6H, H-3, CH_2Ph), 3.82 (dd, $J = 2.6$, 1.8 Hz, 1H, H-4), 3.77 (dd, $J = 10.8$, 7.9 Hz, 1H, H-6), 3.62 (dd, $J = 10.7$, 4.9 Hz, 1H, H-6), 3.15 (s, 1H, H-3'').

^{13}C RMN (126 MHz, CDCl_3) δ 162.6, 138.2, 137.8, 137.3, 128.7 (x2), 128.6 (x2), 128.5 (x2), 128.2, 128.2 (x2), 128.0, 127.9 (x2), 127.9 (x2), 127.8, 117.4, 79.3, 78.9, 78.1, 73.5, 72.8, 71.7, 71.2, 68.6, 65.8.

$[\alpha]_{\text{D}}^{25} - 2.6$ (c 0.3, CHCl_3)

HRMS (ESI+): medido 486.2245 ($\text{M} + \text{NH}_4$)⁺, calculado para $[\text{C}_{30}\text{H}_{28}\text{O}_5 + \text{NH}_4]^+$ 486.2275.

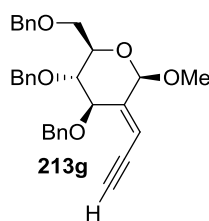


Para **214b** y **216b**: ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 9.61 (s, 1H, H-1 **214b**), 7.58 – 6.97 (m, 30H), 6.48 (d, $J = 2.6$ Hz, 1H, H-1'' **214b**), 6.08 (s, 1H, H-1'' **216b**), 5.68 (s, 1H H-1 **216b**), 4.93 (d, $J = 3.8$ Hz, 1H, H-3 **214b**) 4.79 – 4.21 (m, 13H, CH_2Ph , H-3 **216b**), 4.00 – 3.82 (m, 2H, H-4, H-6 **216b**), 3.82 – 3.34 (m, 6H, H-4, H-5, H-6, OH **214b**, H-5, H-6, **216b**), 3.30 – 3.02 (m, 2H, H-4 **214b**, OH **216b**), 2.60 (d, $J = 6.6$ Hz, 1H, H-3'' **214b**), 2.10 (d, $J = 11.1$ Hz, 1H, H-3'' **216b**).

^{13}C RMN (Señales de **216b**, 101 MHz, CDCl_3) δ 147.6, 138.2, 138.2, 137.8, 128.6, 128.5, 128.5 (x4), 128.4 (x2), 128.2 (x2), 128.1 (x2), 128.0 (x2), 127.9, 111.8, 92.8, 84.0, 79.5, 79.3, 76.3, 73.4, 72.1, 71.7, 71.4, 69.8.

HRMS (ESI⁺): medido 493.1961 ($\text{M} + \text{Na}$)⁺, calculado para $[\text{C}_{30}\text{H}_{30}\text{O}_5 + \text{Na}]^+$ 493.1985.

4.6.7 Síntesis de 213g



Este compuesto se preparó a partir del alquino **204b** (116 mg, 0.25 mmol) y metanol (10 mg, 0.30 mmol), según el método general. El crudo obtenido se purificó por cromatografía flash (Hexano / Acetato de etilo en gradiente de 99:1 a 7:3) para obtener **213g** (53 mg, 44%), seguido de **214b** (6 mg, 5 %).

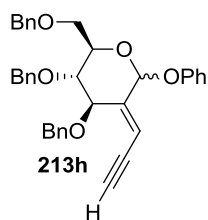
^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7.50 – 7.04 (m, 15H), 5.96 (bs, 1H, H-H-1''), 5.12 (s, 1H, H-1), 4.77 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H, CH_2Ph), 4.69 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H, H-3), 4.64 (d, $J = 11.3$ Hz, 1H, CH_2Ph), 4.60 (d, $J = 12.3$ Hz, 1H, CH_2Ph), 4.50 (d, $J = 12.2$ Hz, 1H, CH_2Ph), 4.48 (d, $J = 12.1$ Hz, 1H, CH_2Ph), 4.34 (d, $J = 11.3$ Hz, 1H, CH_2Ph), 3.80 – 3.68 (m, 2H, H-4, H-5), 3.68 – 3.61 (m, 2H, H-6), 3.44 (s, 3H, OMe), 3.07 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H, H-3'').

^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3) δ 147.0, 138.4 (x2), 138.1, 128.4 (x2), 128.4 (x2), 128.3 (x2), 128.1 (x2), 128.0 (x2), 127.9 (x2), 127.8, 127.7, 127.6, 110.6, 100.1, 83.8, 79.7, 79.7, 77.9, 73.4, 72.7, 71.9, 71.5, 69.5, 55.2.

$[\alpha]_D^{25} + 55.0$ (c 0.3, CHCl_3)

HRMS (ESI⁺): medido 502.2589 ($\text{M} + \text{NH}_4$)⁺, calculado para $[\text{C}_{31}\text{H}_{32}\text{O}_5 + \text{NH}_4]^+$ 502.2588.

4.6.8 Síntesis de 213h



Este compuesto se preparó a partir del alquino **204b** (79 mg, 0.17 mmol) y fenol (19 mg, 0.20 mmol), según el método general. El crudo obtenido se purificó por cromatografía flash (Hexano / Acetato de etilo en gradiente de 99:1 a 7:3) para obtener ambos isómeros de **213h** (3 mg, 3%; y 18 mg, 19 %), seguido de **214b** (24 mg, 31 %).

Para el isómero minoritario: ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) δ 7.36 – 7.14 (m, 17H), 7.06 (dd, $J = 8.8, 1.1$ Hz, 2H, H-2'), 6.96 (tt, $J = 7.4, 1.0$ Hz, 1H, H-4'), 6.42 (s, 1H, H-1), 5.80 (t, $J = 2.4$ Hz, 1H, H-1''), 4.81 (d, $J = 10.8$ Hz, 1H, CH_2Ph), 4.74 (d, $J = 11.2$ Hz, 1H, CH_2Ph), 4.70 (d, $J = 11.3$ Hz, 1H, CH_2Ph), 4.60 (dd, $J = 9.1, 2.3$ Hz, 1H, H-3), 4.54 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H, CH_2Ph), 4.47 (d, $J = 10.7$ Hz, 1H, CH_2Ph), 4.37 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H, CH_2Ph), 4.02 (ddd, $J = 9.9, 3.5, 1.9$ Hz, 1H, H-5), 3.70 (dd, $J = 10.9, 3.7$ Hz, 1H, H-6), 3.67 (t, $J = 9.5$ Hz, 1H, H-4), 3.56 (dd, $J = 10.9, 2.0$ Hz, 1H, H-6), 3.07 (dd, $J = 2.4, 0.9$ Hz, 1H, H-3'').

^{13}C RMN (126 MHz, CDCl_3) δ 156.5, 146.5, 138.2, 138.1, 138.0, 129.6 (x3), 128.7 (x2), 128.5 (x2), 128.5 (x2), 128.0 (x2), 128.0 (x2), 127.9, 127.9 (x2), 127.8, 122.6, 117.2 (x2), 104.4, 96.0, 83.8, 81.2, 80.0, 78.8, 75.3, 74.2, 73.6, 72.2, 68.6.

$[\alpha]_D^{25} + 48.7$ (c 0.3, CHCl_3)

HRMS (ESI+): medido 564.2738 ($\text{M} + \text{NH}_4$) $^+$, calculado para $[\text{C}_{36}\text{H}_{34}\text{O}_5 + \text{NH}_4]^+$ 564.2744.

Para el isómero mayoritario: ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7.47 – 7.09 (m, 19H), 7.03 (tt, $J = 7.7, 1.1$ Hz, 1H, H-4'), 6.17 (ddd, $J = 2.4, 1.5, 0.8$ Hz, 1H, H-1''), 5.94 (d, $J = 1.4$ Hz, 1H, H-1), 4.84 (dd, $J = 3.1, 0.8$ Hz, 1H, H-3), 4.80 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H, CH_2Ph), 4.64 (d, $J = 11.3$ Hz, 1H, CH_2Ph), 4.55 (d, $J = 12.1$ Hz, 1H, CH_2Ph), 4.54 (d, $J = 12.1$ Hz, 1H, CH_2Ph), 4.43 (d, $J = 12.1$ Hz, 1H, CH_2Ph), 4.37 (d, $J = 11.4$ Hz, 1H, CH_2Ph), 3.94 – 3.81 (m, 2H, H-4, H-5), 3.70 – 3.58 (m, 2H, H-6), 3.14 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H, H-3'').

^{13}C RMN (101 MHz, CDCl_3) δ 156.9, 146.0, 138.3, 138.3, 137.9, 129.8, 129.6 (x2), 128.5 (x2), 128.4 (x2), 128.4 (x2), 128.1 (x2), 128.1 (x2), 127.9 (x2), 127.8, 127.6, 122.6, 117.3 (x2), 111.6, 97.8, 84.3, 79.50 79.4, 77.2, 73.3, 72.6, 72.4, 71.9, 69.3.

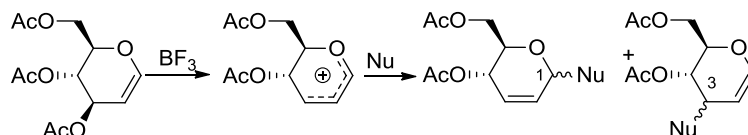
$[\alpha]_D^{25} + 24.1$ (c 0.9, CHCl_3)

HRMS (ESI+): medido 564.2766 ($\text{M} + \text{NH}_4$) $^+$, calculado para $[\text{C}_{36}\text{H}_{34}\text{O}_5 + \text{NH}_4]^+$ 564.2744.

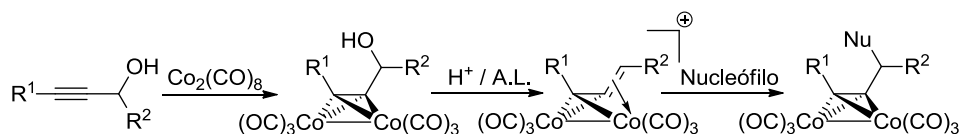
SUMMARY IN ENGLISH

In this thesis a Diversity Oriented Synthesis (DOS) strategy has been developed. The concept of DOS was defined by Schreiber as “*a problem-solving technique for transforming a collection of simple and similar starting materials into a collection of more complex and diverse products*”. The aim of a DOS is to develop synthetic routes, with which a high diversity is obtained in 3-5 steps. For this purpose, it is necessary to develop transformations which allow obtaining complex structures rapidly. In this work a new transformation is introduced, based on the Ferrier Rearrangement and the Nicholas Reaction, which is useful in order to achieve this diversity.

The Ferrier Rearrangement is a reaction proper of glycals, a kind of carbohydrates that have a double bond between positions C1 and C2. The treatment of compounds with a Lewis acid causes the loss of substituent at position C3; to form an oxocarbenium cation which is then captured by a nucleophile in order to form an allylic derivative. The regiochemistry of the reaction depends of the nature of the nucleophile; according to the HSAB theory, hard nucleophiles attack to C1 position whereas soft nucleophiles attack to C3. Products in which the nucleophile joins to C1 are usually obtained with high stereoselectivity as the α anomer, due to the anomeric effect.



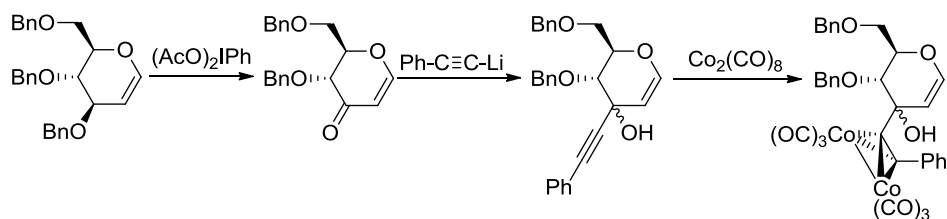
By its side, the Nicholas reaction is based on the stabilization of propargylic cations through the formation of complexes between alkynes and octacarbonyl dicobalt. The carbocation is generated by the treatment of the complex with either a Lewis acid or a protic acid, and the charge is delocated between the α position, the metal and the ligands. This cation can then be captured by a nucleophile to form an α substituted alkyne.



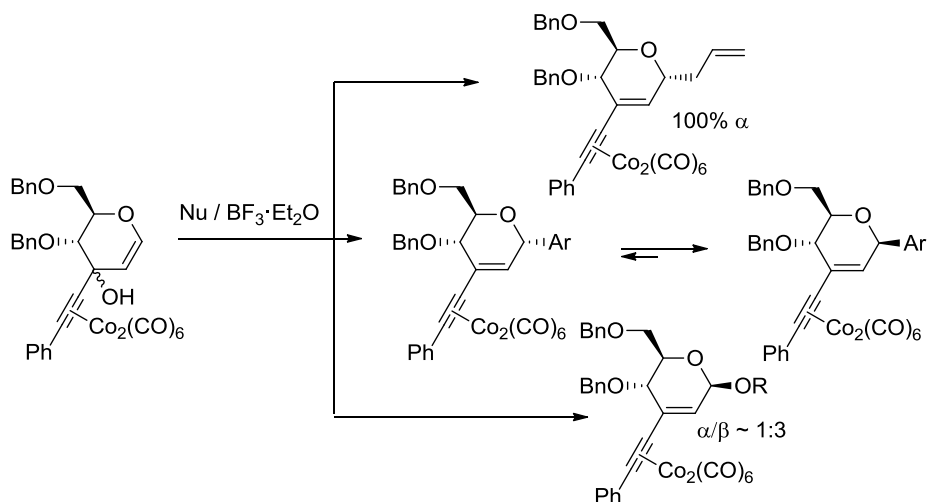
Since Ferrier Rearrangement and Nicholas Reaction have in common cationic intermediary species, in this work they have been combined to form new pyranosidic cations, which can be described as Ferrier cations which gains an additional stabilization from a cobalt-alkynyl group. This stabilization can be provided from the two sides of the allylic system, and for this reason two different systems have been studied that differ on the position of the Nicholas appendix.

Transformations based on 3-C-alkynyl glycals

In the chapter 2 of this thesis, a system in which the alkynyl group is attached to the C3 position of the carbohydrate was studied. This system was synthesized by the selective oxidation of the position C3 of a perbenzylated glucal, followed by the organolithium attack to the resulting ketone and complexation of the alkyne.



The attack of different C- and O- nucleophiles to this system was completely regioselective, and the substituent entered always at position C1 of the glycal. This behaviour was expected as, on the one hand, the Ferrier rearrangement trends to direct the attack to the anomeric (C1) position; and in the other hand, it has been observed that when an allylic Nicholas cation is formed, the nucleophile trends to attack to the most distant position of the alkynyl group, forming a conjugated enyne.

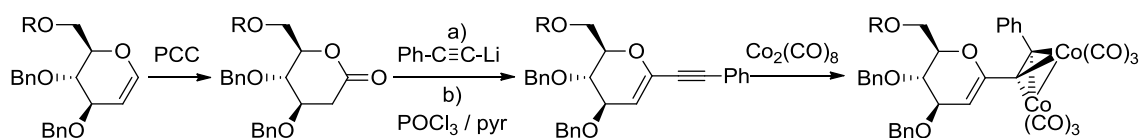


Regarding the stereochemistry of the reaction, it depended on the nature of the nucleophile. When allyltrimethylsilane was used as nucleophile, the attack was completely stereoselective, and only the α anomer was isolated. However, it was observed that the stereoselectivity of the attack of other C-nucleophiles, like *N*-methylindole or furan, depended on the reaction time. When reaction times were short, prevailed the formation of the α anomer; whereas at longer reaction times the main product was the β anomer. This behaviour could be explained by an equilibrium between the α and β anomers, which would be, respectively, the kinetic and the thermodynamic products of the reaction.

The reaction with O-nucleophiles also led to the formation of principally β anomers, and in this case the stereoselectivity was independent of the reaction time. It was determined that those results were down to the cobalt influence, as when a non-metalled substrate reacted in the same reactions conditions, the main product was the α anomer. Furthermore, when this product was complexed and treated with a Lewis acid, it equilibrated to form the β anomer; proving this way that it is the thermodynamic product of the reaction.

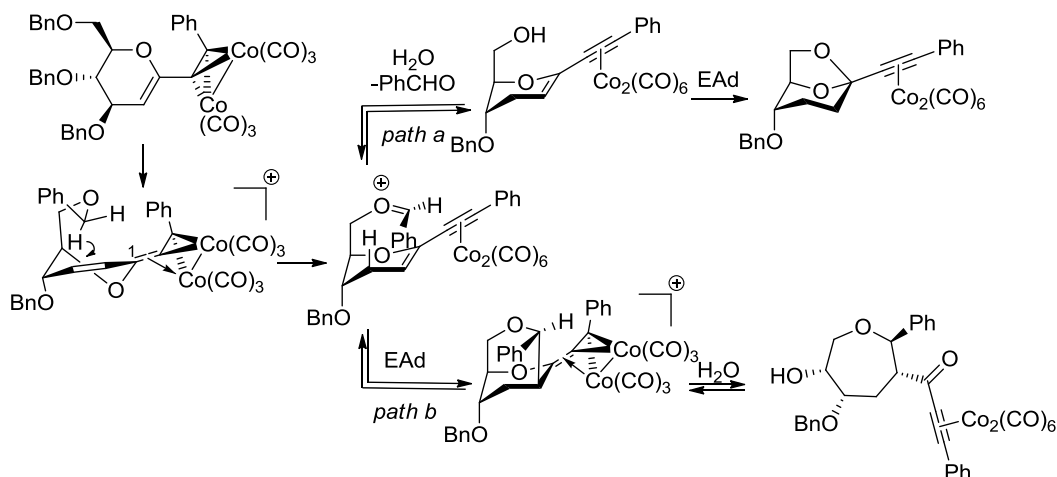
Transformations based on 1-C-alkynyl glycals

In the chapter 3 of this thesis, a system in which the alkynyl group is attached to the C1 position of the carbohydrate was studied. This system was synthesized by the formation of a lactone from an appropriate glucal, followed by organolithium attack to the carbonyl, dehydration and complexation of the alkyne.



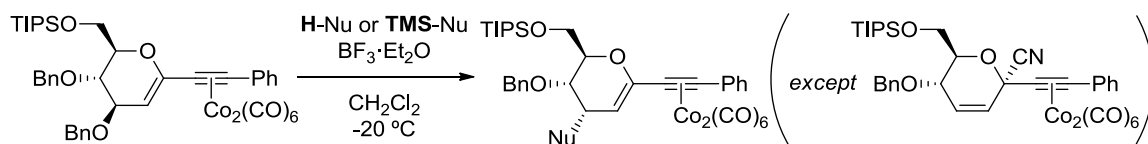
When the reactivity of this system was examined, it was observed that the reactivity depended on the protecting group of the primary hydroxyl group. For this reason, it was examined the reactivity of different systems with different substituents on this position.

When a benzyl group protected the O6 position, two products were obtained, and were identified as an oxepane, formed through a ring expansion; and a bicyclic product, in which the functionalities at position C3 and C6 were lost. Their formation can be explained through the formation of the Ferrier-Nicholas cation followed by a hydride shift to form an oxocarbenium cation. This cation can follow two reaction pathways. It can be hydrolysed, release the primary hydroxyl group and form the bicyclic product (*path a*); or can suffer the double bond attack to form a Nicholas cation which, when hydrolysed, release the carbonyl and hydroxyl groups and forms the oxepane (*path b*).

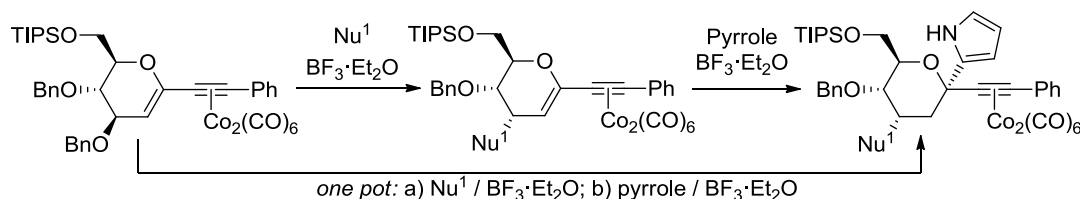


Other benzyl-like substituents were tested in this position, and it was observed that global yield were improved when the aromatic ring carried electron donating groups, which stabilized the oxocarbenium cation and assisted the hydride shift. On the other hand, it was observed that the oxepane / bicycle formation ratio was improved when the ring had electron withdrawing substituents, which make the oxocarbenium cation more reactive and the cyclation step faster. Finally, an allylic substituent was tested too, and the corresponding vinyl oxepane was also obtained effectively.

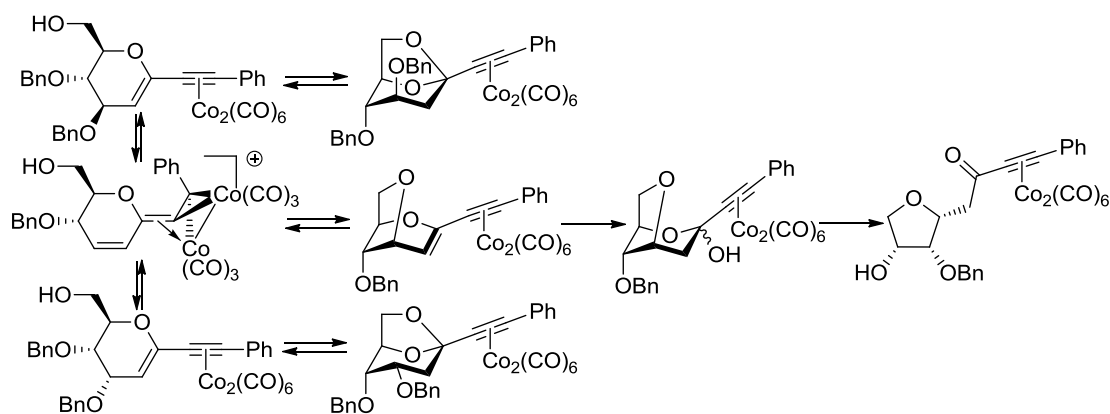
This reactivity could be avoided using a triisopropylsilyl protecting group, which did not allow the hydride shift. This way, a collection of C-nucleophiles were coupled and, except trimethylsilyl cyanide, all of them incorporated on the C-3 position of the glycol. This regioselectivity suggested that the reactivity of the Nicholas cation prevailed over the Ferrier's one, which would have directed the attack to the anomeric carbon. Regarding the stereochemistry, nucleophiles acquired equatorial configuration with complete stereoselectivity.



In the special case of the reaction in which pyrrole was used as nucleophile, it was observed that the nucleophile entered twice in the molecule; firstly *via* a nucleophile substitution, and then *via* an electrophilic addition to the double bond. Taking advantage of this reactivity, products with two different substituents were synthesized by firstly performing the nucleophilic substitution with the first nucleophile and then carrying out the electrophilic addition of pyrrole. Furthermore, those two operations could be performed through a *one-pot* process.



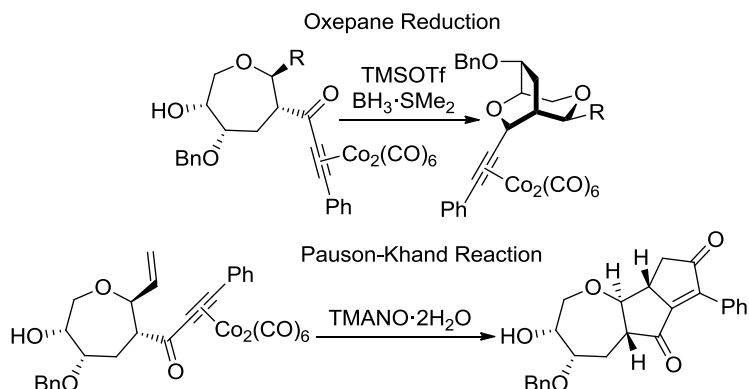
Finally, the reaction was tested over a substrate in which the primary hydroxyl group was free, and two products were obtained. They were identified as a tetrahydrofuran, formed through a ring contraction; and a bicyclic product, obtained like a mixture of diastereoisomers in C3. According to the proposed mechanism, when the glycal reacts with the Lewis acid, a quick epimerization of the substituent at position C3 through the Ferrier-Nicholas cation occurs. Both glycals suffer the reversible attack of the hydroxyl group to the double bond, to form the bicyclic products. By its side, the cation can also suffer the hydroxyl attack to form a Nicholas cation which, when hydrolysed, releases the hydroxyl and carbonyl moieties and forms the tetrahydrofuran.



It was observed that at short reaction times the formation of the bicyclic products prevailed; whereas at longer times the tetrahydrofuran was the main product. This suggested that the bicyclic products were the kinetic product of the reaction and the tetrahydrofuran the thermodynamic one. To confirm this statement, one of the bicyclic products was submitted to the same conditions, and a mixture of the three products what obtained, confirming the reversibility of its formation.

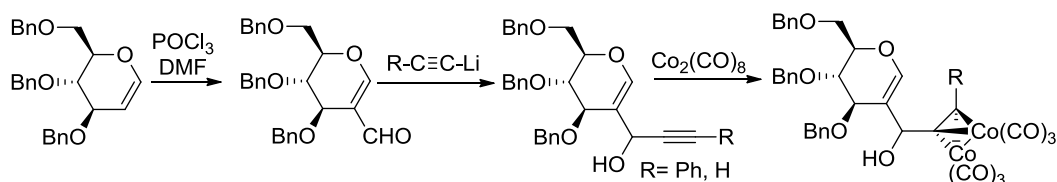
In order to take advantage of the reactivity of the cobalt-alkynyl complex, further transformations which involved this functionality were performed to obtain more skeletal diversity. In this sense, oxepanes were reduced to obtain a bicyclic

product. And the vinyl oxepane, obtained from the 6-*O*-allylglycal, was subjected to a Pauson-Khand reaction to yield a tricyclic product.

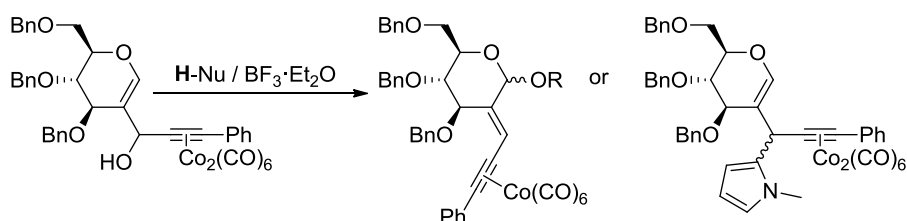


Transformations based on 2-C-alkynyl(hydroxy)methyl glycols

In the chapter 4 the Ferrier-Nicholas version of the *exo*-Ferrier reaction was examined. This system was synthesized through the Vilsmeier-Haack reaction over the perbenzylated glucal, followed by organolithium attack to the formyl group and complexation of the alkyne.



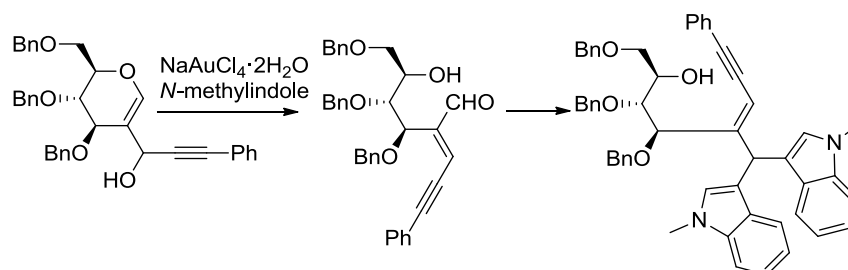
The regiochemistry of the Ferrier-Nicholas reaction over this structure with oxygenated nucleophiles directed the attack, as expected, to the anomeric carbon. However, when *N*-methylpyrrole was used as nucleophile, it was observed that the product was obtained as a mixture of regioisomers, whose proportion depended on the reaction temperature. The difference between oxygenated nucleophiles and *N*-methylpyrrole is that in the first case the reaction is reversible, and the products can isomerise to form a more stable conjugated enyne.



The catalytic version of this reaction was tested using NaAuCl₄·2H₂O as activator over two systems, which differed on the substituent at the other side of the alkyne (phenyl or hydrogen). The same regiochemistry as in the Nicholas reaction was observed, as oxygenated nucleophiles incorporated in the anomeric position whereas arenes bound to the lateral chain. The system with a phenyl substituent attached to the alkyne seemed to be very reactive, and molecular sieves were used in order to avoid the hydrolysis of the substrate. On the other side, the substrate with a terminal alkyne was no so reactive and no so anhydrous conditions were necessary.

When *N*-methylindole was used as nucleophile, an interesting by-product was obtained, resulting of the rearrangement of the hydroxyl group, opening of the

hemiacetal and gold-catalysed condensation of the resulting aldehyde with *N*-methylindole.



The high skeletal diversity obtained through the Ferrier-Nicholas reaction brought us to propose that this transformation could be useful in Diversity Oriented Synthesis. In this route, a carbonyl functionality would be introduced into a glycal by three different methods. Then, an alkyne group would be coupled by an organolithium attack, and complexed with octacarbonyl dicobalt. Finally, the Ferrier-Nicholas reaction over this product triggered the obtaining of a wide range of products with high diversity.

